

AUS DER FRAUENKLINIK
DER KLINIKEN DER LANDESHAUPTSTADT DÜSSELDORF

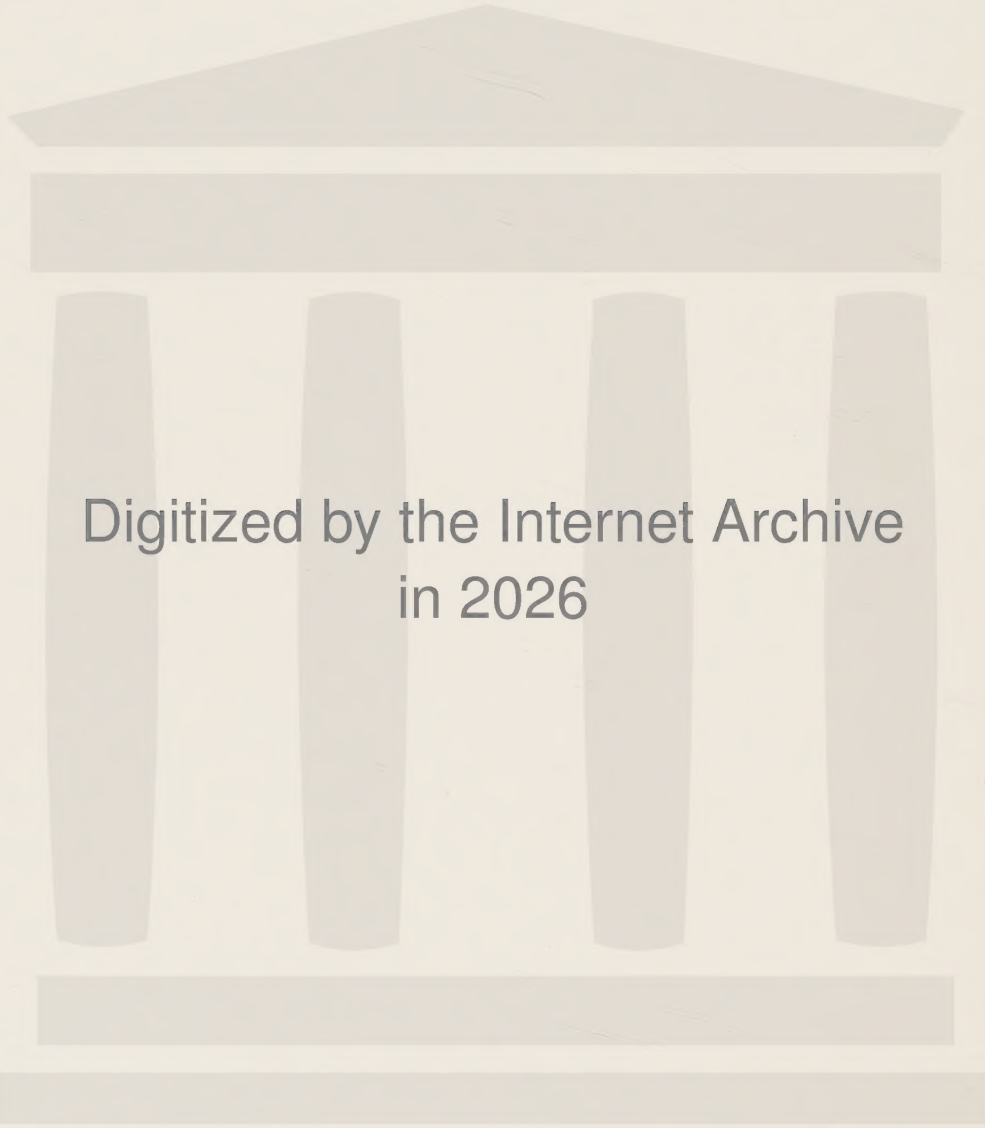
Chefarzt: Professor Dr. W. Gerteis

**Adjuvante Zytostatika-Therapie beim Mamma-Karzinom:
Fünf-Jahres-Beobachtung einer klinisch nachkontrollierten
Patienten-Gruppe von 60 Mamma-Karzinom-Patienten
der Stadien I bis III mit einer adjuvanten
Zytostatika-Therapie nach dem AC-/FAC-Schema**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Vorgelegt von
Hans Erdmann
1982



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548402_0010

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Brüster

Referent
gez.: Prof. Dr. Gerteis

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Beck

aus der Präambula des Statuts der Universität
von 1869

Prof. Dr. W. Erdmann

Adjuvante Zytostatika-Therapie beim Mamma-Karzinom:
Fünf-Jahres-Beobachtung einer klinisch nachkontrol-
lierten Patienten-Gruppe von 60 Mamma-Karzinom-
Patienten der Stadien I bis III mit einer adjuvanten
Zytostatika-Therapie nach dem AC-/FAC-Schema

Hans Erdmann

Aus der Frauenklinik der Kliniken der Landeshaupt-
stadt Düsseldorf

Chefarzt: Professor Dr. W. Gerteis

Adjuvante Zytostatika-Therapie beim Mamma-Karzinom:
Fünf-Jahres-Beobachtung einer klinisch nachkontrol-
lierten Patienten-Gruppe von 60 Mamma-Karzinom-
Patienten der Stadien I bis III mit einer adjuvanten
Zytostatika-Therapie nach dem AC-/FAC-Schema

D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düssel-
dorf

vorgelegt von

Hans Erdmann

1982

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Untersuchungsgut und Therapie-Parameter	20
III. Ergebnisse (Life-table-Analyse)	26
IV. Diskussion	42
V. Zusammenfassung	52
VI. Literatur	54
VII. Anhang	62

Adjuvante Zytostatika-Therapie beim Mamma-Karzinom:
Fünf-Jahres-Beobachtung einer klinisch nachkontrol-
lierten Patienten-Gruppe von 60 Mamma-Karzinom-
Patienten der Stadien I bis III mit einer adjuvanten
Zytostatika-Therapie nach dem AC-/FAC-Schema

I. Einleitung

1. Wissenschaftlich theoretische Grundlagen zum Zeitpunkt
des Beginns dieser klinischen Untersuchung

1.1. Allgemeine Gesichtspunkte zur medikamentösen Therapie
des Mamma-Karzinoms

1.1.1. Chemotherapie

Das Mamma-Karzinom spricht auf eine Reihe von zyto-
statisch, antineoplastische Substanzen an.

Im generalisierten Stadium kann objektivierbares An-
sprechen von 20 bis 40 % über eine Ansprechdauer von
3 bis 8 Monaten auf alkylierende Substanzen (wie z.B.
Cyclophosphamid), antimetabolische Substanzen (wie
z.B. 5-Fluor-Uracil) und Antitumor-Antibiotika (wie
z.B. Adriamycin) festgestellt werden (CARTER 1974).
Danach sind die verschiedenartigsten Chemotherapie-
Regime unter Einsatz einer Monosubstanz oder von Kombi-
nationen entwickelt und erprobt worden. Der klinische
Erfolg bei der fortgeschrittenen Erkrankung und das
Hinzukommen eines besseren Verständnisses von Aktionsme-
chanismen auf Zellebene haben dazu geführt, daß Chemo-
therapeutika bei Mamma-Karzinom-Patienten mit dem er-
höhten Risiko einer okkulten Metastasierung prophylak-
tisch zur chirurgischen Therapie eingesetzt wurden. Die
Vorgänge der Tumorzell-Neubildung und Abtötung lassen
dabei eine totale Zerstörung von mikroskopisch kleinen
Metastasenherden als realisierbare Möglichkeit er-
scheinen.

1.1.2. Hormontherapie

Wenn auch die Hormontherapie nicht Thema dieser Arbeit
ist, so soll doch einleitend erwähnt werden, daß auf-

grund der fehlenden überlappenden Toxizität der Hormon- und Chemotherapie, diese in der Kombination beim fortgeschrittenen und neuerdings auch bei der adjuvanten Therapie des Mamma-Karzinoms eingesetzt wird (Übersicht bei MAASS 1982 und JONAT, BOJAR 1982). Da auch bei unseren Patienten, insbesondere praemenopausalen high-risk-Fällen eine ablative Hormontherapie unter den zur damaligen Zeit zur Verfügung stehenden Kriterien einer Indikationsstellung, durchgeführt wurde, soll dies später bei den Ergebnissen diskutiert werden. Dabei wird auch auf die mögliche indirekte hormonelle Wirkung einer Chemotherapie über eine Unterdrückung der Ovarialfunktion eingegangen werden.

1.1.3. Immuntherapie

Die Immuntherapie des Mamma-Karzinoms ist nach wie vor am Beginn der Entwicklung (KOENIG, U.D. 1982).

Im Zusammenhang mit der Zytostatika-Therapie soll darauf später unter dem Aspekt der Immunsuppression zytostatischer Substanzen und des daraus resultierenden Zeitplans einer Zytostatika-Therapie eingegangen werden.

1.2. Spezielle Gesichtspunkte zur Zytostatika-Therapie

1.2.1. Zellkinetische und pharmakologische Grundlagen

Das Ansprechen eines Malignoms auf zytostatische Substanzen hängt von einer Reihe von Faktoren ab (HUMPHREY, BARRANCO 1975, GREENSPAN 1975).

Einer der wichtigsten Faktoren ist dabei die Wachstumsaktivität des Tumors, d.h. die Zahl der sich aktiv vermehrenden Zellen. Dies ist die sogenannte Wachstumsfraktion, die gemessen wird in dem Prozentsatz von Zellen, der experimentell autoradiographisch markiert werden kann.

Die Frage, ob die Proliferationskinetik der Tumorzellen in vitro den Verhältnissen in vivo bzw. in situ entspricht, wurde in wissenschaftlichen Untersuchungen nachgegangen (LENNARTZ 1969, 1971).

Danach konnte festgestellt werden, daß die am Modell von experimentellen Tumoren erhaltenen zellkinetischen Versuchsergebnisse im Prinzip auf die Wachstumsverhältnisse bei menschlichen Tumorzellen übertragen werden dürfen.

Als weiteres können zytotoxische Substanzen als Zell-Zyklus-spezifisch oder als Zell-Zyklus-nichtspezifisch angesehen werden (SKIPPER et al 1970).

Zell-Zyklus-spezifische Substanzen sind danach abhängig von der reproduktiven Aktivität der Zelle. Dies sind alle DNA-Analoga, sogenannte Antimetaboliten, wie z.B. das bei uns Verwendung findende 5-Fluor-Uracil.

Zell-Zyklus-unspezifische Medikamente dagegen sind wirksam sowohl gegen ruhende Tumorzellen, wie reproduktiv-aktive Tumorzellen, wobei jedoch auch diese Substanzen eine höhere Aktivität gegen Zellen der Wachstumsfraktion entwickeln. Von diesen Zell-Zyklus-nichtspezifischen Substanzen, wie z.B. das bei uns eingesetzte Cyclophosphamid und die Antitumor-Antibiotika, wie das bei uns Verwendung findende Adriamycin.

Während die ersteren eine radiomimetische Wirkung dadurch erzielen, daß sie freie Alkyle bilden, die im Bereich der DNA wirksam werden, (GREENSPAN und BRUCKNER 1975) stört das Anthracyclin-Antibiotikum Adriamycin, das von *Streptomyces peucetius* gewonnen wird, die RNA-Synthese, was zu abnormen Zellproteinen führt (BLUM und CARTER 1974).

Weitere Faktoren, die das Ansprechen auf eine Chemotherapie beeinflussen, sind die Fähigkeit eines Organismus, eine inaktive Substanzform in eine aktive umzuwandeln, was z.B. auch für Cyclophosphamid und 5-Fluor-Uracil gilt. Zu berücksichtigen ist auch die Fähigkeit des Zellsystems, eine sogenannte Zellreparatur durchzuführen. Letzteres beeinflusst nicht nur die Ansprechrate, sondern auch die Ansprechdauer.

Daneben sind auch Synergismus oder Antagonismus von Substanzen wie auch die Optimierung der Zeit-Dosis-Abhängigkeit und Dosierungsprogramm sowie Darreichungsform

zu berücksichtigen. Diese pharmakokinetischen Bedingungen für ein optimales Chemotherapie-Regime wurden ausführlich rückblickend von BRODER und CARBONE (1976) berichtet.

1.2.2. Toxikologische Gesichtspunkte:

Die Toxizität und der relativ dicht damit verknüpfte therapeutische Index, d.h. die Spanne zwischen maximal tolerierter Dosis und minimal effektiver Dosis stellen die Grenzwerte im Gebrauch von Chemotherapeutika dar (GREENSPAN 1975).

Zytotoxische Substanzen sind sowohl wirksam gegen schnell wachsende Tumoren als auch gegenüber proliferierendem normalen Gewebe. Mit der Ausnahme des neurotoxischen Vincristins sind sämtliche Chemotherapeutika, die gegen Brustkrebs wirken, auch myelosuppressiv. Hinzu kommen gastrointestinale Nebenwirkungen. Cyclophosphamid kann so z.B. Knochenmarksdepression, Übelkeit, aber auch Alopezie und hämorrhagische Zystitis verursachen. Die zusätzlichen Nebenwirkungen von Adriamycin sind Alopezie und Kardiomyopathie nach einer Totaldosis, die in adjuvanten Regimen jedoch nicht erreicht wird. Die vorwiegenden Nebenwirkungen von 5-Fluor-Uracil sind auf Knochenmarksdepression und Übelkeit beschränkt. Da diese Nebenwirkungen dosisabhängig sind, können sie durch Dosis-Modifikationen beherrscht werden.

Lokaltoxische Wirkungen in Form von Zytostatika-Hautnekrosen bei Paravasaten sind jedem Kliniker bekannt. Das Wissen um ihre Prophylaxe und Therapie sind eine wesentliche Voraussetzung für den Einsatz dieser Substanzen. (KÄSTENING und NAGEL 1980).

Während die genannten toxischen Wirkungen sogenannte Kurzzeit-Nebenwirkungen darstellen und weitgehend bekannt sind, herrscht über sogenannte Langzeit-Nebenwirkungen noch Unklarheit. Periodenstörungen, Amenorrhoe, Erlöschen der Ovarialfunktion, Chromosomen-Abbrüche und Mißbildungen können auftreten (SCHEIN und WINOKUR 1975). Außerdem wurde

das leukaemische Potential der Chemotherapeutika dokumentiert (KARDINAL et al 1974).

Diese Gesichtspunkte sollen später auch unter dem ethischen Aspekt der adjuvanten Chemotherapie bei klinisch gesunden Patienten mit wahrscheinlich okkulten Metastasierung Berücksichtigung finden.

Immunsuppressive Aspekte der Zytostatika-Therapie spielen eine Rolle bei der Zeitplanung eines Chemotherapie-Programms. So ist bekannt, daß immunkompetente Zellen im Gegensatz zu Mamma-Karzinomen mit einer Verdoppelungszeit von Wochen bis Monaten eine Verdoppelungszeit von Stunden bis Tagen haben, was zur Folge hat, daß eine Chemotherapie mit häufigen kurzzeitigen Intervallen eine höhere Immunsuppression hat als mit Einzeldosen in längeren Intervallen. (BERNEBAUM 1974).

In diesem Zusammenhang soll auch erwähnt werden, daß unter Einhaltung eines dreiwöchigen Abstands bei der Applikation von Zytostatikadosen eine Immunstimulierung beobachtet werden kann, was im Sinne eines Rebound-Phänomens gedeutet wurde, jedoch mit Dauer der Krankheit geringer ausgeprägt ist (WINNEWISSER 1973).

1.2.3. Wirt-Tumor-Faktoren

Bei der Betrachtung dieser Zusammenhänge muß das Tumorstadium berücksichtigt werden. Die Toleranz gegenüber Zytostatika ist bei klinisch asymptomatischen Patienten höher als bei bereits bettlägerigen Patienten. Dabei spielen Faktoren, wie vorausgegangene Bestrahlung, psychische Verfassung und internistischer Status eine wesentliche Rolle. Bei progredienten Karzinomen besteht eine inverse Relation zwischen krankheitsfreiem Intervall und Ansprechen auf eine Zytostatika-Therapie (CARTER 1972).

Während das Ansprechen auf eine Hormontherapie einen Hinweis auf den Effekt weiterer hormoneller Maßnahmen liefern kann, ist ein Nichtansprechen auf eine Hormontherapie von keiner praediktiven Bedeutung für die Effizienz einer Zytostatika-Therapie (ROZENCWEIG und HEUSON 1975).

Prognostische Faktoren, wie die Rezeptorbestimmung, die inzwischen bei der Planung einer Zytostatika-Therapie eine Rolle spielt, waren 1975 noch nicht routinemäßiger Bestandteil klinischer Diagnostik. Es soll jedoch erwähnt werden, daß sie nach dem heutigen Wissensstand (NAGEL 1982) einen Hinweis für die Wirksamkeit einer Zytostatika-Therapie liefern kann. So profitieren Patienten mit Rezeptor-negativen Tumoren mehr von einer Chemotherapie, als Rezeptor-positive, was z.B. bei einer Progredienz oder in der Postmenopause eine Entscheidungshilfe für den Einsatz von Zytostatika oder einer Hormontherapie mit geringerer Mutilierung der Überlebensqualität liefern kann. Andererseits liefert der Rezeptorstatus nach dem letzten Stand der Untersuchungen von JONES (1982) bei Verwendung eines Adriamycin-haltigen adjuvanten Regimes für den Gewinn an rezidivfreiem Überleben keinen prognostischen Hinweis. Unabhängig davon ist die Rezeptorbestimmung inzwischen Bestandteil unseres laufenden Behandlungsregimes geworden.

1.2.4. Allgemeine Kriterien der Ansprechbarkeit

1.2.4.1. Definition der Bewertungskriterien

Für die vergleichbare Beurteilung der Wirksamkeit zytotoxischer Substanzen wurden Kriterien des Ansprechens definiert (ROZENCWEIG und HEUSON 1975). Diese Definition wurde von der UICC (1977) übernommen und unterscheidet beim progredienten Mamma-Karzinom ein komplettes und partielles Ansprechen. Danach bedeutet komplettes Ansprechen ein Verschwinden der gesamten bekannten Tumorerde. Inkomplettes Ansprechen liegt vor, wenn die Tumoreränderungen um 50 % oder mehr zurückgehen, keine neuen Metastasen auftreten und bekannte Läsionen nicht mehr als 25 % zunehmen. Diesen Kriterien muß ein Beobachtungszeitraum von mindestens 4 Wochen zugrundeliegen. Neben diesem sogenannten objektivierbaren Ansprechen gibt es den Begriff des subjektiven Ansprechens. Dies liegt vor, wenn die Patientin trotz Progredienz des Tumorleidens unter

der Zytostatika-Therapie subjektiv beschwerdefrei wird.

Bei der adjuvanten Zytostatika-Therapie wird der Erfolg durch die Beobachtung des rezidivfreien Intervalls, d.h. die Zeit bzw. die Rate des rezidivfreien Überlebens (RFS = Recidive Free-Survival oder NED = No Evidence of Disease) und die Zeit bzw. Rate des Gesamtüberlebens (OS = Overall-Survival) beurteilt.

Zur statistischen Auswertung und zum Vergleich der Untergruppen bedient man sich dabei heute der "life-table-Analyse" nach KAPLAN und MEIER (1958) und des PETO "Log-rank-test" (1977). Diese Verfahren wurden auch bei der Darstellung unserer Ergebnisse angewandt.

1.2.4.2. Kritik der Bewertungskriterien

Die genannten Bewertungskriterien des Therapie-Erfolges müssen gerade auch beim Mamma-Karzinom und besonders bei der Durchführung einer Zytostatika-Therapie im Zusammenhang mit der unterschiedlichen zellulären Zusammensetzung des Tumors und seiner Metastasen gesehen werden. Bei Veränderungen der Tumorgröße spielen danach sämtliche Zellelemente einschließlich der Blutmenge im Tumor eine Rolle. Hinzu kommen Parameter der Messung einer Tumorgröße, wie z.B. die Umrechnung von einer Durchmesseränderung auf die Verkleinerung einer Fläche und letztlich des Volumens. Ebenso gehören wachstumskinetische Gesichtspunkte hier berücksichtigt, wobei Begriffe, wie Zellverlust (STEEL 1968) und Schrumpfen des Tumors eine Rolle spielen. Nicht zu vernachlässigen ist auch die Frage, wie sicher die apparativen und klinischen Überwachungsmethoden: Szintigramme, Röntgenaufnahmen, Laborkontrollen und Tumormarker in der Beurteilbarkeit der Rezidivfreiheit sind.

Auf diese soll später bei der Nennung der Studienparameter dieser Untersuchung noch näher eingegangen werden.

Letztlich ist zu beachten, daß die genannten meßbaren Daten des Tumors nicht immer mit den Kriterien der Symptommfreiheit und den Beschwerden einer Patientin korrelieren

müssen, was die Frage aufwirft, ob man z.B. bei einer meßbaren Progredienz ohne klinische Symptomatik bereits eine remissionsabzielende Zytostatika-Therapie beginnt, die dann therapieabhängige Beschwerdebilder erzeugt.

Es handelt sich danach bei der kritischen Bewertung klinischer Parameter des Therapie-Erfolges auch bis in die letzt zugängliche Literatur hinein (MOERTEL 1976, CAVALLI 1980, CARTER 1980, WATSON 1981) noch um teilweise offene Fragen, die im Context mit dem Begriff Überlebensqualität zu sehen sind und im Zusammenhang mit ethischen Überlegungen bei der Planung eines Therapie-Konzepts berücksichtigt werden müssen.

Letztlich sind noch drei wesentliche Möglichkeiten der Täuschung zu nennen, die sich vielfach in die Literatur über Chemotherapie eingeschlichen haben (KARDINAL 1979). Erstens: die Tendenz, sämtliche Ansprechraten unabhängig von der Lokalisation der Metastasierung zu subsummieren. Zweitens: Ansprechraten ohne Berücksichtigung der Ansprechdauer zu bewerten und drittens: Überlebensraten zu berichten, wobei man grundsätzlich im Vergleich zu nicht ansprechenden Patienten unterstellt, daß ansprechende Patienten eine größere Überlebensrate haben, obwohl bei nicht ansprechenden Patienten auch Toxizität und Immunsuppression das Leben verkürzt haben können (NAGEL, AUDRETSCH 1982).

Letztlich muß bei Bewertung der Ergebnisse berücksichtigt werden, daß auch bei standardisierter operativer Therapie in den letzten Jahrzehnten allgemein eine Verbesserung der operativen Technik und in jedem Einzelfall mit Zunahme der persönlichen operativen Erfahrung der Operateure, Verbesserungen im Sinne subtilerer Operationsverfahren hinzugekommen sind (KUBLI, AUDRETSCH 1982).

1.3. Gesichtspunkte zur Monochemotherapie

Die Ergebnisse hierzu basieren auf der Therapie des fortgeschrittenen Mamma-Karzinoms und wurden von CARTER (1972,

1974, 1976) ausführlich rückblickend beschrieben. Es soll daher hier und im folgenden ausschließlich auf die in unserem Therapie-Schema Verwendung findenden Zytostatika eingegangen werden.

Das zu den nicht-Zellzyklus-spezifischen alkylierenden Substanzen gehörende Cyklophosphamid zeigt danach eine Ansprechrate von 34 % bei einer mittleren Ansprechdauer von 7 Monaten. Das zu den ebenfalls Zellzyklus-unspezifischen Tumor-Antibiotika gehörende Adriamycin weist als Monosubstanz eine Gesamt-Ansprechrate von 35 % bei einer mittleren Ansprechdauer von 7 Monaten auf. Dabei ist zu berücksichtigen, daß bei vorher unbehandelten Patienten die Ansprechrate 43 % und bei zytostatisch vorbehandelten Patienten immerhin noch eine Ansprechrate von 28 % beobachtet werden kann, was diese Substanz zu einer der aktivsten gemacht hat (TORMEY 1975).

Diese Ansprechraten erreichten fast die von einigen Kombinations-Chemotherapie-Programmen, waren jedoch von kürzerer Dauer. Dabei scheint Adriamycin besonders wirksam bei visceraler Metastasierung zu sein. (BRODER und TORMEY 1974).

Da Adriamycin die wirksamste Monosubstanz unseres Therapieschemas darstellt, soll sie in diesem Zusammenhang als Kernsubstanz etwas ausführlicher betrachtet werden.

Pharmakokinetische Untersuchungen ließen aufgrund einer raschen Plasmaclearance auf eine gute Verteilung im Plasma und Gewebe zurückschließen (BENJAMIN et al 1974, CARTER 1974).

Die Ausscheidung über die Niere ist verlängert, was auf eine verlängerte Gewebsbindung schließen läßt. Adriamycin wird von der Leber metabolisiert und über die Galle ausgeschieden, was den Einsatz bei Leberfunktionsstörungen limitiert. Als sehr toxische Substanz verursacht Adriamycin eine dosisabhängige Knochenmarkssuppression, Alopezie und eine Cardiomyopathie, wenn eine kumulative Dosis von 500 - 550 mg/m² Oberfläche überschritten wird

(UGORETZ 1976).

Der Zellzyklus spezifische Antimetabolit 5-Fluor-Uracil weist eine Ansprechrate von 26 % bei einer mittleren Ansprechdauer von 7 Monaten auf, wurde jedoch meist in der Kombinations-Chemotherapie des fortgeschrittenen Mamma-Karzinoms eingesetzt.

1.4. Gesichtspunkte zur Kombinations-Chemotherapie

Auch diese Erkenntnisse wurden zunächst ausschließlich bei der Therapie des fortgeschrittenen Mamma-Karzinoms gewonnen.

1.4.1. Allgemeine Gesichtspunkte

Die Prinzipien einer Kombinations-Chemotherapie sind wie folgt (DE VITA und SCHEIN 1973, DE VITA et al 1975, GREENSPAN 1975):

- 1.) Jede Substanz muß auch als Einzelsubstanz wirksam sein.
- 2.) Jede Substanz sollte einen unabhängigen Wirkungsmechanismus besitzen, in der Form, daß sie unterschiedliche biochemische Läsionen setzt.
- 3.) Die Summe der Toxizität sollte den therapeutischen Index nicht reduzieren, sie sollte nach Möglichkeit nicht überlappend sein, so daß von jeder Substanz nahezu die individuelle volle Dosis gegeben werden kann.

Da das Mamma-Karzinom erfahrungsgemäß auf sämtliche Hauptgruppen der Zytostatika anspricht, erscheint unter Berücksichtigung der genannten Grundsätze der Brustkrebs besonders geeignet für die Kombinations-Chemotherapie zu sein.

1.4.2. Die vom Cooper-Regime abgeleiteten Varianten

Auch hierbei wurden die ersten Ergebnisse beim progredienten Mamma-Karzinom gewonnen. COOPER hatte 1969 über eine Ansprechrate von 88 % auf seine Fünfer-Kombination (CMFVP) Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluor-Uracil, Vincristin und Prednison berichtet und damit einen wesentlichen Anstoß zur Entwicklung der Kombinations-Chemotherapie für

das progrediente Mamma-Karzinom geliefert.

Obwohl seine Ergebnisse nicht reproduziert werden konnten, und die Ansprechrate des CMFVP insgesamt wohl näher bei 50 - 60 % liegt, muß festgestellt werden, daß die Kombination eine deutliche Verbesserung gegenüber der Monotherapie erbracht hat.

Bis 1975 waren danach etwa 16 Studien in Anlehnung an das Cooper-Schema bekannt, die subsummiert eine mittlere Ansprechrate von 52 % über einen Zeitraum von 4 - 10 Monaten ergaben (Zusammenfassung bei KARDINAL 1979).

1.4.3. Adriamycinhaltige Regime

Auch diese Behandlungs-Schemata wurden zunächst beim progredienten Mamma-Karzinom eingesetzt. Da Adriamycin die wirksamste Mono-Substanz mit 40 % objektiver Ansprechrate bei nicht-behandeltem Mamma-Karzinom darstellt, wurden zahlreiche Adriamycin-haltige Kombinationen entwickelt. Der Stand der Ansprechrate auf Adriamycin-haltige Regime im Jahre 1975 soll wegen des Stellenwertes von Adriamycin in unserem Therapie-Programm in nachfolgender Tabelle in Anlehnung an KARDINAL 1979 übersichtlich dargestellt werden.

Ansprechrate auf Adriamycin-Kombinationen beim fortgeschrittenen Mamma-Karzinom:

Autor	Regime	Ansprech- rate (%)	Ansprech- dauer (Monate)
TORMEY (1975)	A nicht vorbehandelt	43	7
	A vorbehandelt	28	7
HOOGSTRATEN	A nicht vorbehandelt	40	5
	A vorbehandelt	33	7
DE LENA (1975)	A V	58	4 (+)
AHMANN (1975)	A M	38	-
JONES (1975)	A C	80	10
EAGAN (1975)	A M V	48	-
TORMEY	CAF	68	10 (+)

Zeichenerklärung: A = Adriamycin, V = Vincristin,
M = Methotrexat, C = Cyclophosphamid
F = 5-Fluor-Uracil.

Aus diesen sieben Studien wiesen die von JONES (AC-Schema) mit 80 % Ansprechrate und die von TORMEY (FAC-Schema) mit 68 % jeweils über eine mittlere Ansprechdauer von 10 Monaten und mehr die besten Therapie-Ergebnisse auf.

Damit kann zusammengefaßt werden, daß gegenüber einer Ansprechrate der Monotherapie von 20 - 30 % über eine Dauer von 3 - 8 Monaten mit der Kombinations-Chemotherapie eine Ansprechrate von 40 - 80 % über 7 - 10 Monate erzielt werden kann. Ein komplettes Ansprechen konnte dabei in 15 % der Fälle erzielt werden (CARBONE 1975).

1.5. Gesichtspunkte zur chirurgisch-adjuvanten Chemotherapie

1.5.1. Klinisch-historische Voraussetzungen

Die Annahme, durch eine prophylaktische Chemotherapie, nach operativer Entfernung des Tumors im gesunden, okkulte Metastasen vor ihrer klinischen Manifestation zu vernichten, wurde erstmals durch die Verbesserungen der Überlebenszeit beim Wilmstumor und dem embryonalen Rhabdomyosarkom des Kindesalters seit 1966 bekannt (FABER 1960).

Für das Mamma-Karzinom geht die historische Entwicklung des Prinzips einer prophylaktischen Chemotherapie als Adjuvans zu einer auf Heilung abzielenden operativen Therapie parallel zur historischen Entwicklung des National Surgical Adjuvant Breast Projekt (NSABP) unter der Schirmherrschaft von B. FISHER an der Universität von Pittsburg. Dieses Projekt wurde 1957 mit der Untersuchung der adjuvanten Wirksamkeit von Thiotepa begonnen. Wenn auch bei diesen Untersuchungen die Erkenntnis gewonnen wurde, daß Thiotepa in der verabreichten Form nur begrenzt brauchbar war, so haben diese Untersuchungen doch wichtige Informationen zur grundsätzlichen biologischen Daten des Mamma-Karzinoms geliefert. (FISHER et al 1968, 1969, 1971, 1975, FISHER und WOLMARK 1975).

Danach konnte festgestellt werden, daß nach 10 Jahren die Hälfte aller Patienten, die eine standardisierte HALLSTEDT-Operation erhalten hatten, eine Progredienz erlitten und schließlich an ihrer Erkrankung verstorben waren. Dabei hatten 25 % der Patienten ohne axilläre Metastasen Rezidive. Mit axillärer Metastasierung stieg diese Rezidivrate auf 75 %. Diese Daten legten den Schluß nahe, daß die Radikal-Operation alleine nicht die adäquate Primärtherapie beim Mamma-Karzinom beanspruchen konnte, was besonders für Patienten mit positivem Lymphknotenbefall Geltung hatte. Das Versagen der alleinigen chirurgischen Behandlung korrelierte zusätzlich mit dem Grad des axillären Lymphknotenbefalls. So war bei gleich oder mehr als 4 befallenen Lymphknoten in der Praemenopause eine Rezidivrate von 88,9 % und in der Postmenopause von 84,3 % zu verzeichnen. Die Indikation für eine adjuvante Zytostatika-Therapie war danach für Lymphknoten-positive Patienten gegeben. Um eine Übertherapie der 75 % N O - Patienten ohne Wiederauftreten der Erkrankung zu vermeiden, mußten klinische und biologische Parameter gefunden werden, die einen prognostischen Hinweis für die 25 % rezidivgefährdeten N O - Patienten liefern konnten, die einer prophylaktischen Therapie bedurften.

Nach dem heutigen Wissensstand können dabei die Rezeptor-Analyse und das histologische Malignitäts-Grading (G1 - G3) (Nach der WHO 1968, SKARFF, R.W., TORLONI, H.) in Verbindung mit in Vitro - und in Vivo - Tumor-Assays sowie Sensibilitätstests Hinweise liefern.

Für die vorliegende Untersuchung mit Therapiebeginn 1975 bedeutete diese Möglichkeit der Übertherapie von N O - Patienten jedoch eine strenge Selektion dieser Patientengruppe nach den damals bekannten Risikofaktoren, auf die später bei der Besprechung der Studienparameter eingegangen werden soll.

1.5.2. Experimentelle historische Voraussetzungen

Zwei Jahre nach Bekanntwerden der klinischen Wirksamkeit einer prophylaktischen Chemotherapie beim Wilmstumor veröffentlichte SHAPIRO und FUGMAN 1957 und SCHABEL 1957 ihre experimentellen Untersuchungen zur Chemotherapie.

SHAPIRO und FUGMAN'S Schlußfolgerungen waren dabei:

1. Die Summe der Tumorzellen ist verantwortlich für die Analyse des Ansprechens auf Chemotherapeutika.
2. Die Wertigkeit des Einsatzes postoperativer Chemotherapie ist augenscheinlich vorhanden.
3. Eine große Tumormasse kann eine kleine Tumormasse gegen Chemotherapie im gleichen Versuchstier abschirmen.

SCHABEL hat aufgrund seiner Untersuchungen damit korrelierend herausgefunden, daß die Größe des Tumors zu Beginn der Chemotherapie ein wichtiger limitierender Faktor bei der Erzielung einer Heilung durch zytotoxische Substanzen darstellt.

Diese experimentellen Grundlagen scheinen insofern auf die Bedingungen beim Menschen übertragbar zu sein, als SIMPSON und HERREN 1975 herausfanden, daß die Verkleinerung der Masse des Primärtumors durch den operativen Eingriff die Wachstumsrate verbliebener Tumorzellen des Primärtumors ebenso wie die in kleinen Zellpopulationen der Fernmetastasen erhöhten.

Danach könnten diese zellkinetischen Vorgänge eine Erklärung für die Zerstörbarkeit kleiner zurückbleibender Zellpopulationen liefern. Eine weitere Erkenntnis aus den tier-experimentellen Untersuchungen von SCHABEL 1975 ist, daß Ansprechen oder Nichtansprechen eines Primärtumors nicht verbindliche Auskunft über die Sensibilität von Mikrometastasen liefern muß.

Dies basiert auf dem Sachverhalt, daß Mikrometastasen aus weniger als 10^7 Zellen bestehen, etwa 1 Gramm Tumormasse darstellen und mit einem Durchmesser von 1 mm

unterhalb der klinischen Erkennbarkeit liegen, aber nach dem Prinzip der "First Order Kinetics of Drug-Kill of Tumor Cells" (SCHABEL 1975) zerstörbar sind.

Zusammengefaßt besagen diese experimentellen Untersuchungen zur Zell-Kinetik und der Möglichkeit des "Tumor-Zell-Kills" für die Effektivität einer adjuvanten Chemotherapie, daß der Erfolg eines prophylaktischen Einsatzes zytotoxischer Substanzen als Adjuvans zur chirurgischen Therapie mit der Zunahme der zurückbleibenden Tumormasse und der Verlängerung des Intervalls von der Operation zum Beginn der Chemotherapie abnimmt.

Das heißt, eine adjuvante Chemotherapie ist am wirksamsten bei einer Mikrometastasierung und frühem Einsatz nach operativer Tumorentfernung. Sie scheint sogar dringend geboten, wenn eine Generalisierung anzunehmen ist und aufgrund tumor-kinetischer Zusammenhänge, nach Reduktion der Tumormasse durch chirurgische Entfernung des Primärtumors, die Wachstumsfraktion in den Mikrometastasen zunimmt.

Betrachtet man diese experimentellen Schlußfolgerungen im Context zu den klinischen Ergebnissen der NSABP-Studie, wonach 50 % der Mamma-Karzinome bereits vor klinischer Erkennbarkeit metastasiert haben, ist das Konzept der adjuvanten Therapie mit wirksamen Substanzen die logische Konsequenz.

Letztlich besagen diese historischen experimentellen und klinischen Untersuchungen selbst bei Ausbleiben langfristiger Heilungsraten nicht eine Ineffektivität des Grundprinzips der adjuvanten Chemotherapie, sondern lassen vielmehr auf unwirksame Substanzen, untaugliche Kombinationen und mangelhafte Therapie-Zeitplanung schließen. Es soll daher nachfolgend noch auf die Erkenntnisse aus der perioperativen Chemotherapie, der adjuvanten Mono-Chemotherapie und der adjuvanten Poly-Chemotherapie eingegangen werden, die schließlich zum Konzept der verlängerten adjuvanten Chemotherapie führten.

1.5.3. Untersuchungen zum Zeitplan und zur Frage einer Mono- bzw. Poly- adjuvanten Chemotherapie

1.5.3.1. Perioperative Chemotherapie

Das Prinzip der perioperativen Chemotherapie basierte auf der Beobachtung, daß bei Patienten mit malignen Erkrankungen Tumorzellen im Blut nachgewiesen werden konnten (FISHER, TURNBULL 1955, LONG et al 1960).

Es wurde danach angenommen, daß der perioperative Einsatz von Zytostatika, Tumorzellen, die in die Blut- und Lymphbahn gelangt waren, zerstören könne. Die 1958 im Rahmen der NSABP begonnene Doppelblindstudie mit Gaben von Thiotepa am Op-Tage und den beiden postoperativen Tagen ergab jedoch nur einen signifikanten Gewinn für prämenopausale Patienten mit ≤ 4 positiven Lymphknoten bezüglich ihrer Rezidivrate nach 10 Jahren.

Über andere Studien und deren leichte Verbesserung der Rezidivfreiheit unter perioperativem Einsatz von Cyclophosphamid (NISSEN - MEYER, RIECHE, FINNEY, GARIN) Mitomycin C (YOSHIDA), 5 Fluor-Uracil (FISHER) und Thiotepa (GARIN) berichtete TORMEY 1975. Er gibt dabei einen Überblick über die Ergebnisse der adjuvanten Monotherapie in Verbindung mit der operativen Therapie des Mamma-Karzinoms. Dabei waren die Ergebnisse zu diesem Zeitpunkt widersprüchlich. TORMEY demonstriert dies an den genannten 8 Mono-Therapie-Studien, die insgesamt 9 Substanzen verwendeten. Darunter ist eine Studie aus Deutschland, die von RIECHE (1972).

Obwohl bei den letztgenannten Untersuchungen noch keine Daten über die Überlebensrate geliefert werden konnten, bestätigte jedoch der Gewinn an krankheitsfreiem Intervall und Überlebensrate der Patienten mit gleich oder mehr 4 positiven Lymphknoten in der NSABP-Studie die Wirksamkeit des Prinzips der adjuvanten Therapie.

Unter den Gesichtspunkten der Abtötung der Tumorzellen oder ihrer Schädigung kommt TORMEY angesichts seiner Untersuchung zu dem Schluß, daß nur die Kombination wirksamerer Chemotherapeutika in adjuvanten Regimen bessere Ergebnisse als eine Mono-Therapie ergeben kann.

1.5.3.2. Verlängerte und kombinierte adjuvante Chemotherapie

Das Konzept einer verlängerten adjuvanten Chemotherapie entstand vor dem Hintergrund der Ergebnisse der perioperativen Therapie und der Erkenntnis, daß es nicht nur die im Blut zirkulierenden Tumorzellen abzutöten galt, sondern auch die Mikrometastasen.

Hinzu kam, daß aufgrund der oben bereits erwähnten Zellkinetischen Untersuchungen bekannt war, daß maligne Zellen, Zell-Zyklus-spezifisch auf Zytostatika ansprechen. Dabei konnte unter Verwendung einer Kombination von Zell-Zyklus-spezifischen und Zell-Zyklus-unspezifischen Chemotherapeutika die beste Wirkung erwartet werden.

Nach diesem Prinzip waren die 1972 begonnenen L-PAM-Studie mit einer Dreier-Kombination der NSABP und die CMF-Studie des NCI-Mailand unter BONADONA (1973) angelegt. Während dieser laufenden Studie wurden erste vorläufige Ergebnisse aus sogenannten Adriamycin-haltigen Therapie-Kombinationen beim fortgeschrittenen metastasierten Mamma-Karzinom bekannt, auf die bereits oben einleitend eingegangen wurde. Zu den Gruppen mit der größten praktischen Erfahrung im Umgang mit Adriamycin-haltigen Kombinationen gehörte die SWOG (South West Oncology Group). Dabei hatte die Arbeitsgruppe um SALMON, JONES (1973) am Tumorzentrum der Universität von Arizona erstmals mit der Behandlung fortgeschrittener Mamma-Karzinome nach dem AC-Schema begonnen. Der Trend ihrer Ergebnisse beim progredienten Karzinom (JONES 1975) und der aus der Gruppe des Southern Research Institute (CORBET et al 1975) veranlaßte sie, ein Adriamycin-haltiges Regime bei Mamma-Karzinom-Patienten seit 1974 adjuvant einzusetzen (SALMON 1975).

1.6.2. Frage der Randomisierung oder des historischen Vergleichs

Eine Randomisierung unserer Patienten in eine behandelte und eine Placebo-Gruppe erschien uns zum damaligen Zeitpunkt auch aus ethischen Gesichtspunkten schon daher nicht gerechtfertigt, als FISHER (1975) seine Placebo-Gruppe bereits im Oktober 1974 beendet hatte.

Hinzu kommt, daß es sich bei unserer Untersuchung nicht um eine Studie handelt, sondern um klinisch nachkontrollierte adjuvant behandelte Mamma-Karzinom-Patienten. Die in unserer Klinik über 100 jährlich primär behandelten Mamma-Karzinom-Fälle aus dieser Zeit waren über 60 % Fremdzuweisungen. Die Patienten wurden daher auch zum größten Teil außerhalb nachkontrolliert. Eine diagnostische Nachsorge konnte aus dem genannten Grund und aus organisatorischen Gesichtspunkten ausschließlich für die adjuvant behandelten Mamma-Karzinom-Patienten in unserer Klinik erfolgen. Ebenso war es nur für diese Patienten-Gruppe möglich, unsererseits ein follow-up bis Mai 1982 durchzuführen.

Aufgrund des Gesagten war unsere Untersuchung primär für einen historischen Vergleich angelegt. Dabei wurde das erste Therapie-Konzept für 3 Jahre (1975 - 1979) beibehalten und soll später gegen ein modifiziertes Protokoll der Jahre 1979 bis 1981 verglichen werden.

Neben diesem Sequential-historischen Vergleich der Ergebnisse aus unserer Klinik hat sich durch die 1979 initiierte und 1981 auf der III. Conference of Adjuvant Therapy of Cancer von MOON (1981) vorgetragenen multi-institutionalen (NHDB) "Natural History Data Base for Breast Cancer" die Möglichkeit eines direkten historischen Datenvergleichs eröffnet.

Ob und unter welchen Bewertungskriterien ein solcher Vergleich Aussagen bezüglich eines Therapiegewinns erlaubt, wird bei der Erörterung unserer Ergebnisse diskutiert.

II. Untersuchungsgut und Therapie-Parameter

1. Patientengut

Diese Untersuchung umfaßt 60 Mamma-Karzinom-Patientinnen, die in der Zeit von 1975 bis 1979 nach einem später zu erwähnenden Risiko-Punkte-System ausgewählt wurden und eine adjuvante Zytostatika-Therapie erhielten. Die Patientengruppe wurde ohne Verlust im "follow-up" bis zum Mai 1982 nachverfolgt. Die mittlere Beobachtungszeit für alle Patienten beträgt 53 Monate.

Es handelt sich bei den Patienten ausschließlich um uni-laterale primäre Mamma-Karzinome. Doppel-Karzinome wurden nicht in die Untersuchung aufgenommen, bis auf ein posttherapeutisch aufgetretenes contra-laterales Karzinom.

Tabelle 1 gibt Aufschluß darüber, welchen Tumorstadien die Patienten angehörten. Aufgeschlüsselt nach der Manchester-Klassifizierung gehörten zum Stadium I: 13 Patienten, zum Stadium II: 23 Patienten und zum Stadium III: 24 Patienten, wonach zu den beiden letztgenannten Stadien zusammen 80 % der Patienten gehörten.

Tabelle 1:

alle Patienten	(n = 60)	= 100 %
Stadium I (T1 NO)	(n = 13)	= 20 %
Stadium II (T1-2 NO-1)	(n = 23)	= 80 %
Stadium III (T1-3 N2-3)	(n = 24)	

In unserem Untersuchungsgut waren insgesamt 33 nodal-negative Patienten. Die Tabelle 2 zeigt die Verteilung dieser N O - Patienten auf die nach TNM klassifizierten Stadien T1 bis T3.

Tabelle 2:

Insgesamt nodal-negativ	(n = 33)
T1 NO	(n = 13)
T2 NO	(n = 15)
T3 NO	(n = 5)

Einschließlich unserer 13 T1 NO - Patienten waren ins-

gesamt 33 Patienten Lymphknoten-negativ. Dazu gehörten 15 T2 NO und 5 T3 NO - Patienten.

Die Auswahl-Parameter für die Patientengruppe ohne Lymphknotenbefall sind in Tabelle 3 aufgelistet.

Die Gesamtzahl der Risiko-Faktoren bei den Lymphknoten-negativen Patienten war zwischen 1 und 5 aus einer Gruppe von 16 aufgelisteten Ursachen eines höheren prognostischen Risikos.

Die mittlere Zahl von Risiko-Faktoren pro Patient war 2. Dieses Risiko-Grading war notwendig, da uns 1975 noch keine prognostischen Daten, wie Rezeptor-Status oder differenziertes histologisches Malignitäts-Grading zugänglich waren. Einzuschränken ist dabei, daß unsere Risiko-Liste in Anlehnung an STOLL (STOLL 1975, 1976) zum damaligen Zeitpunkt erstellt wurde und einige dieser Punkte mehr dem Risiko der Karzinom-Inzidenz als einem prognostischen Risiko entsprachen, wenn wir es aus der heutigen Sicht betrachten.

Tabelle 3:

<u>Auflistung der Risiko-Faktoren und Häufigkeit in unserem Untersuchungsgut:</u>	
1. Alter zwischen 20 und 50 Jahren	n = 13
2. Mediale Lokalisation des Karzinoms	n = 10
3. Tumorexstirpation außerhalb	n = 8
4. keine/späte Schwangerschaft	n = 5
5. kurze Tumorverdopplungszeit	n = 4
6. depressive Persönlichkeitsstruktur	n = 4
7. Tumorgroße > 4 cm	n = 4
8. Lymphangiosis carcinomatosa	n = 3
9. wiederholte Tumorexstirpation in der gleichen Brust	n = 3
10. familiäres/genetisches Risiko	n = 3
11. multizentrische Tumorausbreitung	n = 2
12. delta T 3° C im Thermogramm	n = 2
13. Langzeit-Östrogen-Therapie	n = 1
14. frühe Menarche/späte Menopause	n = 1
15. andere Faktoren	n = 3

Die Liste der Risiko-Faktoren für N O - Patientinnen unserer Untersuchungsgruppe.

Unsere Patientengruppe bestand etwa zu gleichen Teilen aus prae- und postmenopausalen Patienten, wie aus Tabelle 4 hervorgeht.

Tabelle 4:

alle Patienten	n = 60 = 100 %
praemenopausale Patienten	n = 28 (etwa 50 %)
postmenopausale Patienten	n = 32 (etwa 50 %)

Menopause-Status in unserem Untersuchungsgut

2. Operative Primär-Therapie

Die operative Primär-Therapie bei den Patienten bestand in einer Tumorexstirpation mit Schnellschnitt-Untersuchung. Diese wurde zum Großteil an unserer Klinik durchgeführt. Bei insgesamt 8 Patienten war eine Tumorexstirpation mit Diagnose-Sicherung außerhalb vorausgegangen. Danach erfolgte eine modifiziert radikale Mastektomie nach Patey (PATEY 1948).

Diese Operationstechnik beinhaltet die Entfernung der gesamten Brust mit einem Hautsicherungsareal um das Tumoralager von 3 cm, die Mitnahme der Brustwarze, der Pectoralisfascie, die fakultative Entfernung des Muskulus pectoralis minor sowie die Entfernung der Sorgius'schen, Rotter'schen, axillären und infraclaviculären Lymphknoten. Dabei wurden durchschnittlich 15 bis 20 Lymphknoten entfernt. Die Mindestzahl der zu entfernenden Lymphknoten war 10. Die Schnittführung bei dieser Operation war in Anlehnung an STEWART querverlaufend.

3. Adjuvantes Behandlungskonzept

Aus den in der Einleitung ausführlich geschilderten Gründen haben wir uns für ein Adriamycin-haltiges adjuvantes Therapie-Schema entschieden.

Dabei wurde das Anti-Tumor-Antibiotikum Adriamycin als wirksamste Einzelsubstanz unseres Regimes entweder mit dem nicht-Zell-Zyklus-spezifischen Alcylanz Cyclophosphamid wegen dessen synergistischer Wirkung alleine oder wenn drei oder mehr zusätzliche Risikofaktoren bei einer Patientin vorlagen, mit dem Zell-Zyklus-spezifischen Antimetabolit 5-Fluor-Uracil kombiniert.

Die Dosierung für Adriamycin war dabei (40/50) mg/qm Oberfläche, für Cyclophosphamid (500/800 mg/qm Ober-

fläche und für 5-Fluor-Uracil (1000) mg/qm Oberfläche. Die Behandlung nach dem AC- oder FAC-Schema erfolgte über 8 Zyklen.

Wie aus Tabelle 5 hervorgeht, war die angestrebte Totaldosis für Adriamycin 700 mg. Dies entspricht einer durchschnittlichen Dosis von 335 mg/qm Oberfläche. Die Behandlung wurde innerhalb von 4 Wochen nach der operativen Therapie begonnen.

Insgesamt 50 Patienten = 83 % der Gesamtgruppe erhielten eine Dosis zwischen 50 bis 100 % ihrer angestrebten vollen Dosis. 44 Patienten, das sind 73 % der Gesamtgruppe erhielten eine Behandlung nach dem AC-Schema. 16 Patienten, das sind 27 % der Gesamtgruppe wurden adjuvant nach dem FAC-Schema behandelt.

Tabelle 5:

Angestrebte Gesamtdosis Adriamycin pro Patient = 700 mg (dies entspricht einer mittleren Dosis von 335 mg/qm)
Beginn der Behandlung 4 Wochen nach der operativen Therapie.
n = 50 (83 %) aller Patienten erhielten eine Dosis zwischen 50 - 100 % ihrer angestrebten vollen Dosis
AC-Schema (n = 44) bei 73 % aller Patienten
FAC-Schema (n = 16) bei 27 % aller Patienten

Adriamycin-Dosis und Therapie-Schemata in unserem Untersuchungsgut.

Die Applikationsart von Adriamycin, Cyclophosphamid und 5-Fluor-Uracil geht aus Tabelle 6 hervor.

Tabelle 6:

<u>AC-Schema</u>			
Präparat	Dosierung	Darreichungsform	Timing
Adriamycin	40 mg/qm	i.v.	Tag 1
Cyclophosphamid	200 mg/qm	p.o.	Tag 3,4,5,6
<u>FAC-Schema</u>			
5-Fluor-Uracil	500 mg/qm	i.v.	Tag 1 und 8
Adriamycin	50 mg/qm	i.v.	Tag 1
Cyclophosphamid	500 mg/qm	i.v.	Tag 1

Applikationsform in unserem Untersuchungsgut

4. Zusatzbehandlung (Strahlentherapie, Kastratio)

Während sämtliche Patientinnen dieser Untersuchung zugrundeliegenden Gruppe eine adjuvante Zytostatika-Therapie erhielten, wurde bei insgesamt 14 Patienten eine zusätzliche Strahlentherapie und bei 19 prämenopausalen Patienten eine zusätzliche Kastratio durchgeführt. Diese Zusatzbehandlung erschien uns aus der damaligen Einschätzung des Risikos in den genannten Fällen sinnvoll. Während die Kastratio in fast allen Fällen im Anschluß an die operative Primärbehandlung durchgeführt wurde, erfolgte die Bestrahlung meist gegen Ende der Chemotherapie. Einzelheiten dazu werden aus dem Faltblatt der Studienübersicht am Ende der Arbeit ersichtlich. Hier ist auch die Behandlung bei Progredienz mit Tamoxifen und Masterid aufgeführt.

5. Diagnostische Nachsorge-Maßnahmen

1. Postoperatives Jahr:

In 3-monatlichem Abstand erfolgte klinische Untersuchung, Laborstatus, Szintigramm (Skelett und Leber), Röntgen Thorax.

In 6-monatlichem Abstand Szintigramm-Extremitäten und Röntgen Schädel.

In 12-monatlichem Abstand retrosternales Szintigramm, Mammographie und Thermographie der Gegenseite.

2. und 3. postoperatives Jahr:

In 6-monatlichem Abstand klinische Untersuchung, Laborstatus, Szintigramm (Skelett einschließlich Extremitäten und Leber), Röntgen Thorax und Röntgen Schädel.

In 12-monatlichem Abstand retrosternales Szintigramm, Mammographie und Thermographie der Gegenseite.

Ab 4. postoperativem Jahr erfolgten sämtliche Untersuchungen nur 1 x jährlich.

Dieses sehr engmaschige Untersuchungsprogramm wurde ausschließlich in unserer Klinik durchgeführt und war eine wesentliche Voraussetzung für die Aufnahme der Patienten in diese klinische Untersuchung. Patienten, die außerhalb nachkontrolliert wurden, und dies sind

etwa 60 % der in unserer Klinik primär behandelten Mamma-Karzinome, konnten daher nicht nachverfolgt und in diese klinische Untersuchung aufgenommen werden.

6. Rekonstruktive Maßnahmen

Bei insgesamt 25 Patienten unserer Untersuchungsgruppe wurde eine primäre Prothese anlässlich der modifiziert radikalen Mastektomie implantiert. Bei 16 Patienten erfolgte entweder subkutan oder submuskulär die Implantation einer Gel-Prothese. Bei 9 Patienten wurde primär eine Platzhalte-Prothese, ein sogenanntes "Silikon-Inlay", heute als "Spacer" bezeichnet, subkutan oder submuskulär eingesetzt (AUDRETSCH 1978, 1982).

III. Ergebnisse

1. Rezidive und Absterberate

Im Gesamtkollektiv hatten wir eine Lokalrezidivrate von 6,7 % und 20 % Fernmetastasen. Alle verstorbenen Patienten hatten eine Generalisierung. 9 der 12 verstorbenen Patienten starben innerhalb von 15 bis 24 Monaten nach Beginn der Therapie. Das mittlere Intervall des Auftretens zwischen Lokal- und Fernmetastasierung war 9,5 Monate. Das Intervall zwischen Generalisierung und Tod war 3,5 Monate (Tab. 7), trotz unserer besten Anstrengungen in zusätzlicher Chemo-, Strahlen- und/oder Hormon-Therapie.

Tabelle 7:

<u>Inzidenzrate:</u> Lokalrezidiv (6,7 %)
Fernmetastasierung (20 %)
verstorben (20 %)
Intervall des Auftretens lokal/fern (9,5 Monate)
fern/verstorben (3,5 Monate)

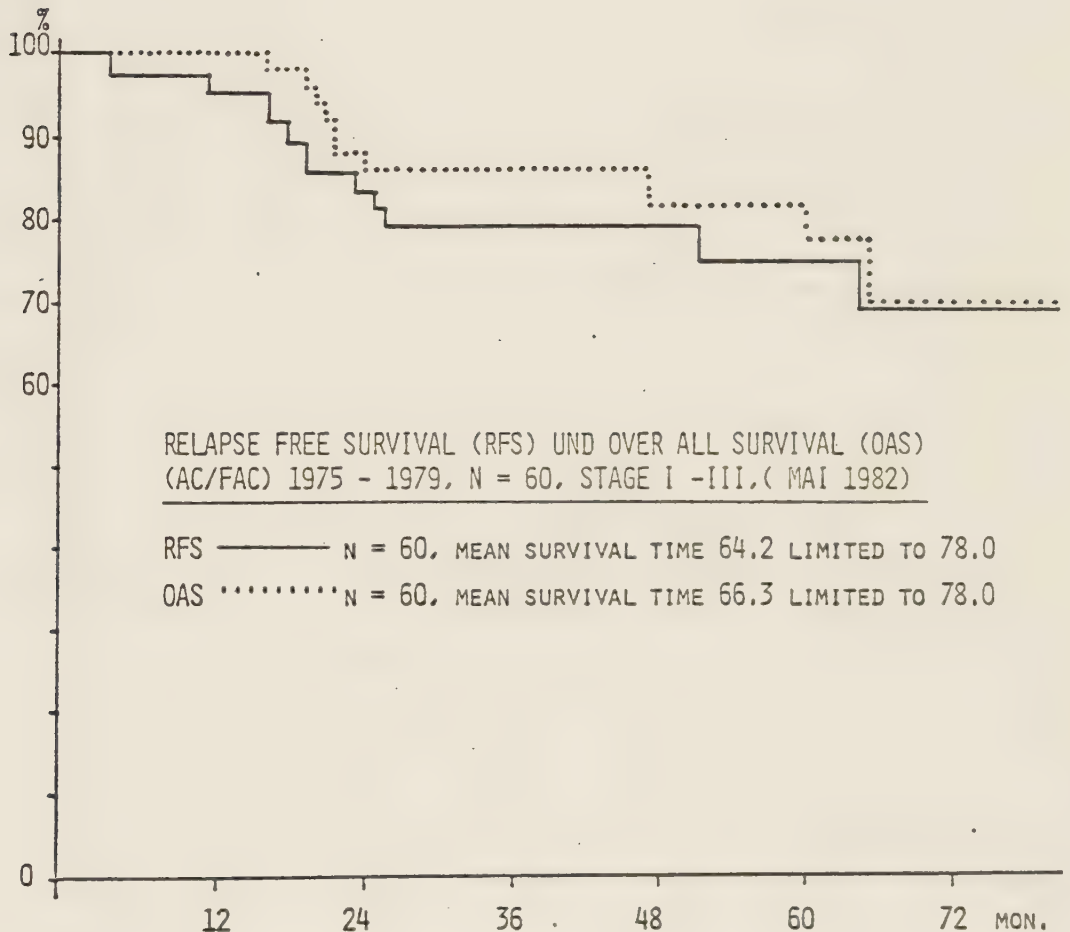
Inzidenzraten und Intervalle der Metastasierung und des Todeseintritts.

2. Life-table-Analysen

Für die Life-table-Analyse (KAPLAN, MEYER und den PETO log-rank-Test (PETO 1977) stand uns die Anlage des Rechenzentrums der Universität Düsseldorf zur Verfügung.

2.1. Rezidivfreies und Gesamtüberleben

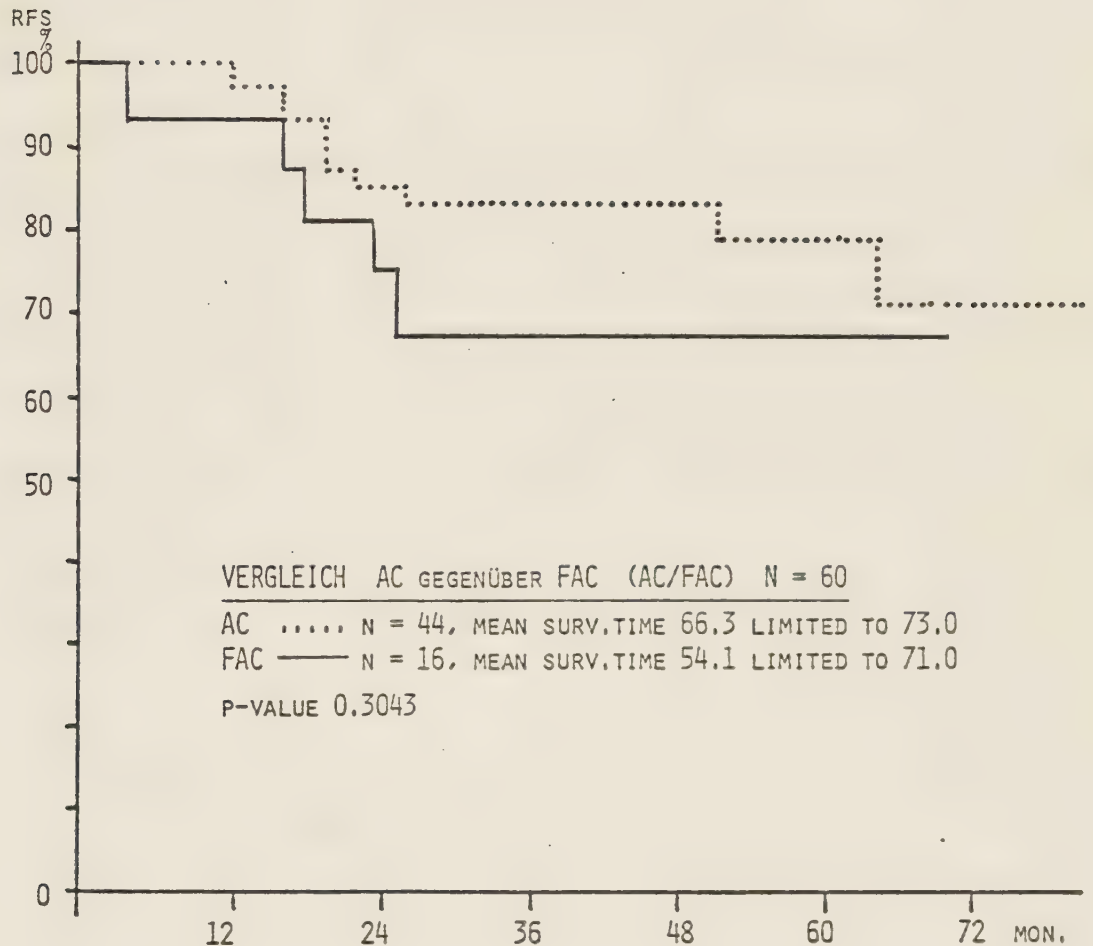
Tabelle 8:



Die mittlere Überlebenszeit für das rezidivfreie Überleben beträgt 64,2 Monate, für das Gesamtüberleben 66,3 Monate (Tab. 8). Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen dem rezidivfreien Überleben von 73 % und dem Gesamtüberleben von 80 % nach einer mittleren Beobachtungszeit von 5 Jahren.

2.2. Vergleich der AC-Gruppe gegenüber der FAC-Gruppe

Tabelle 9:



Vergleicht man das rezidivfreie Überleben abhängig vom Behandlungs-Schema, so zeigt sich für AC gegenüber FAC kein signifikanter Unterschied (Tab. 9). Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß FAC in der prognostisch ungünstigeren Gruppe verabreicht wurde.

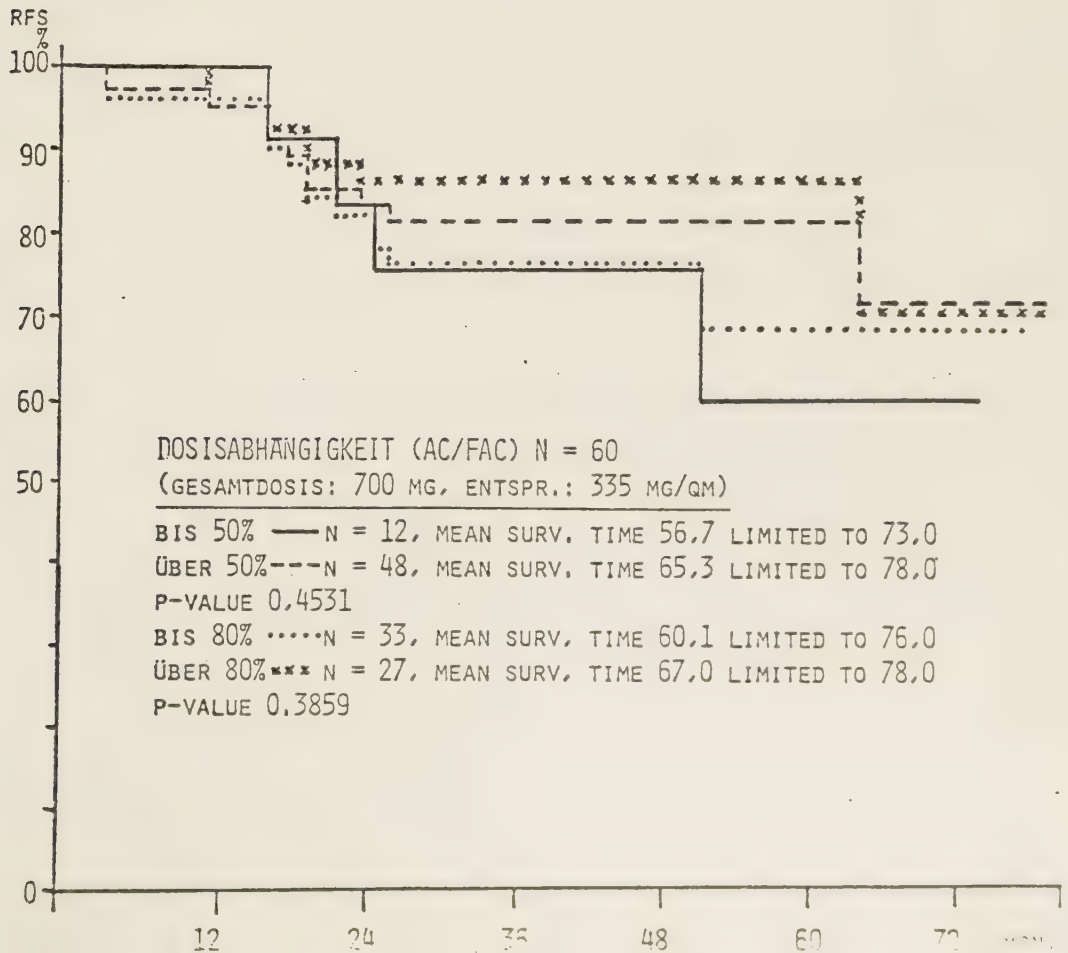
Tabelle 10:

n = 44		n = 16	
OS	80%	OS	80%
RFS	80%	RFS	68%
AC		FAC	

Bei Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) zum rezidivfreien Überleben (RFS) (Tab. 10) in beiden Gruppen ergibt sich kein Unterschied im Gesamtüberleben (OS). Der Unterschied in der FAC-Gruppe von gesamt- (OS) und rezidivfreiem Überleben (RFS) resultiert aus der Remission von 2 Patienten nach Generalisierung unter FAC.

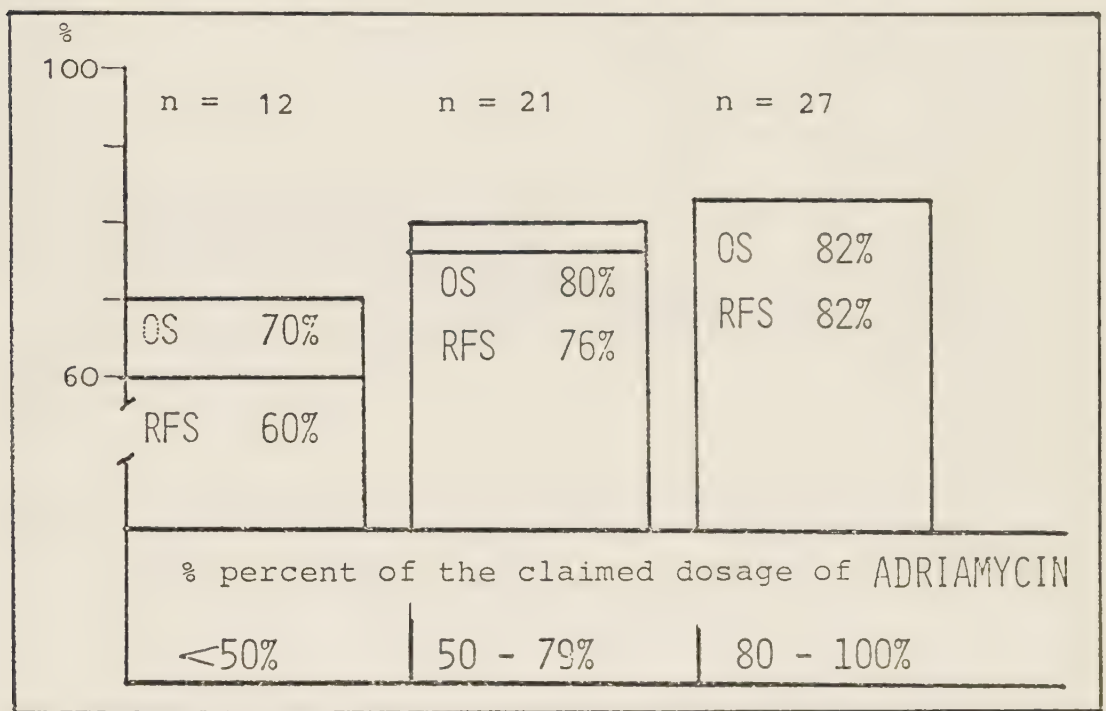
2.3. Dosisabhängigkeit

Tabelle 11:



Die Dosisabhängigkeit des rezidivfreien Überlebens bei Zugrundelegung einer angestrebten Gesamtdosis von 700 mg entsprechend einer Dosis von 335 mg/pro qm Oberfläche weist im Vergleich der Gruppe bis 50 % Gesamtdosis zu den darüberliegenden Untergruppen keinen signifikanten Unterschied auf. Für die höher dosierten Untergruppen besteht aber auch keine Tendenz der Prognoseverbesserung, wenn 80 % einer Gesamtdosis von etwa 700 mg Adriamycin erreicht sind (Tab. 11).

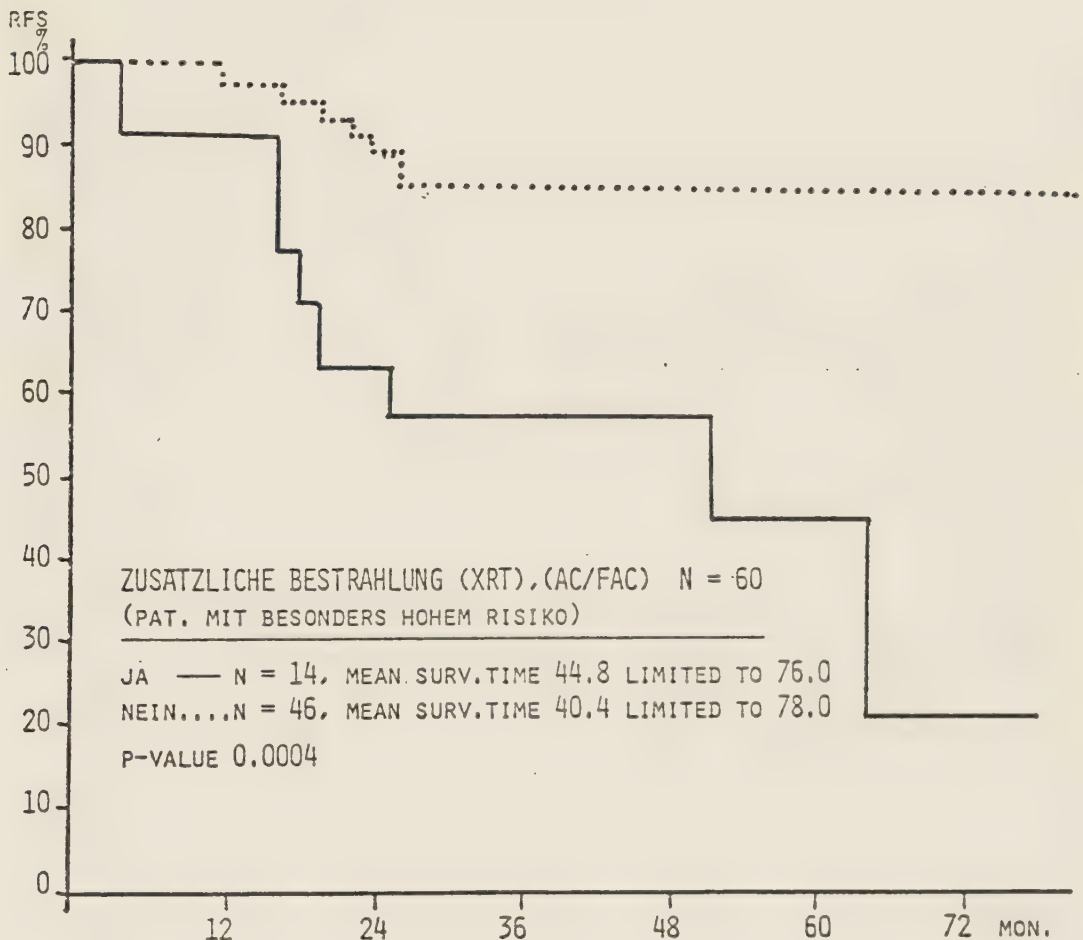
Tabelle 12:



Bei einem Vergleich des Gesamtüberlebens zum rezidivfreien Überleben in den Dosierungsuntergruppen wirkt sich eine Dosisverminderung nur bei Unterschreitung von 80 % der angestrebten Gesamtdosis im Sinne eines verminderten rezidivfreien Überlebens gegenüber dem Gesamtüberleben der jeweiligen Untergruppe aus (Tab. 12).

2.4. Zusätzliche Strahlentherapie

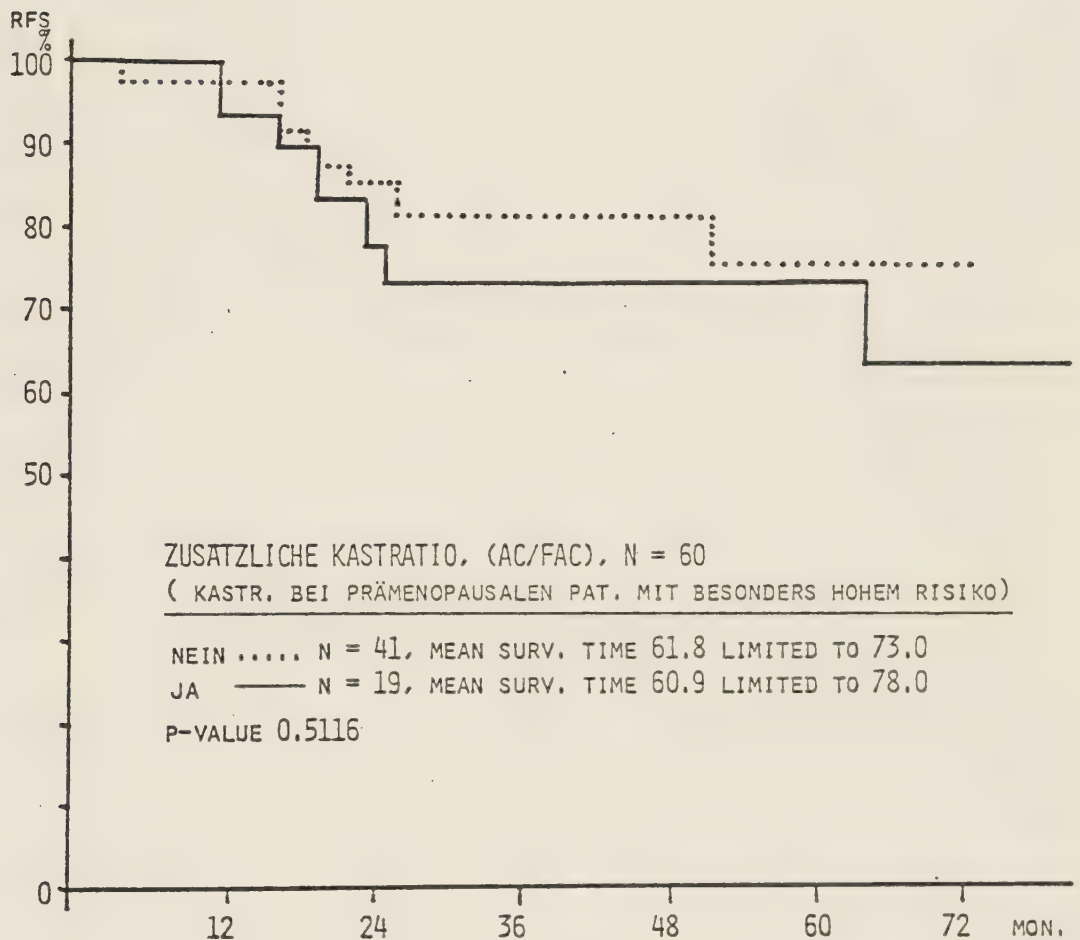
Tabelle 13:



Das rezidivfreie Überleben nach 5 Jahren für die zusätzlich bestrahlte Patientengruppe liegt nach der life-table-Analyse hochsignifikant unter dem der nicht bestrahlten Gruppe (Tab. 13). Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß es sich hierbei nicht um eine randomisierte Patientengruppe handelt, sondern um ausgewählte Patienten mit einem sehr hohen prognostischen Rezidiv-Risiko, für die wir mit Hilfe einer zusätzlichen Strahlentherapie eine Prognose-Verbesserung erwartet haben.

2.5. Zusätzliche Kastratio

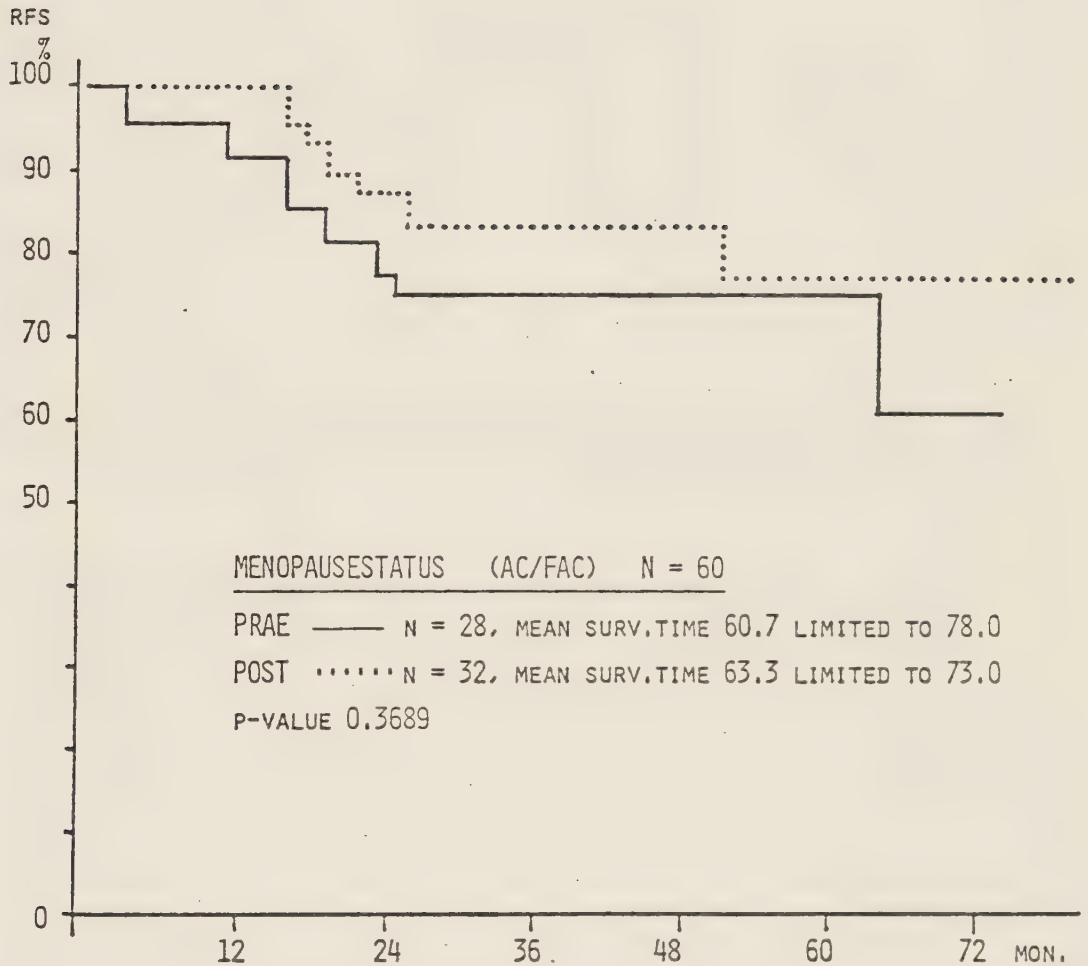
Tabelle 14:



Das rezidivfreie Überleben der prämenopausalen Patienten mit besonders hohem Risiko, die eine zusätzliche Kastratio erhielten, weist keinen signifikanten Unterschied gegenüber den nicht kastrierten Patienten auf (Tab. 14). Auch hierbei ist zu berücksichtigen, daß es sich bei diesen Untergruppen nicht um randomisierte Patienten handelt.

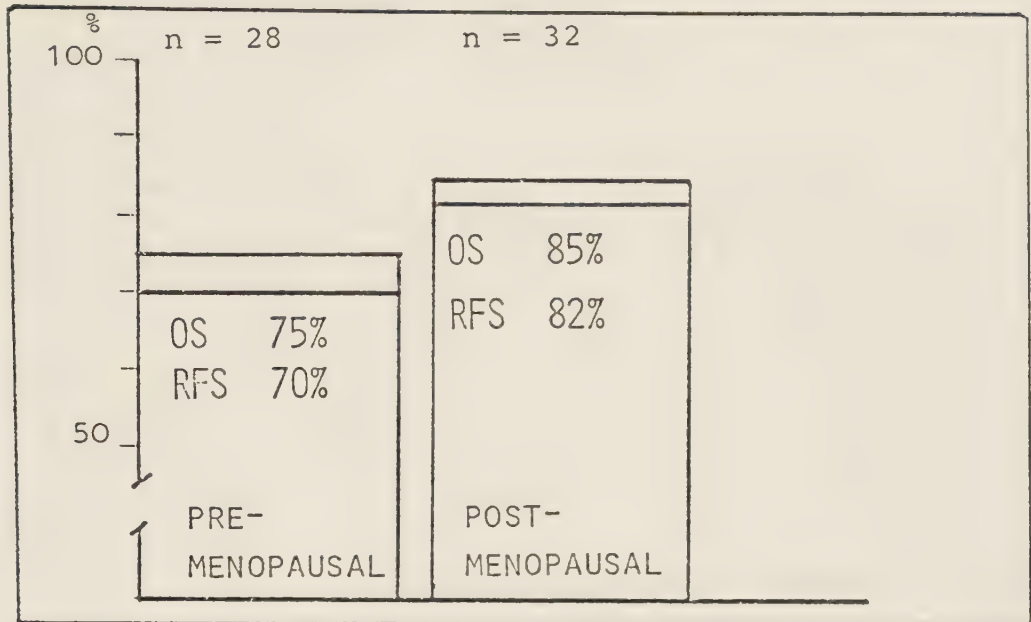
2.6. Menopause-Status

Tabelle 15:



Hinsichtlich des Menopause-Status besteht kein signifikanter Unterschied des rezidivfreien Überlebens zwischen prae- und postmenopausalen Patienten (Tab. 15).

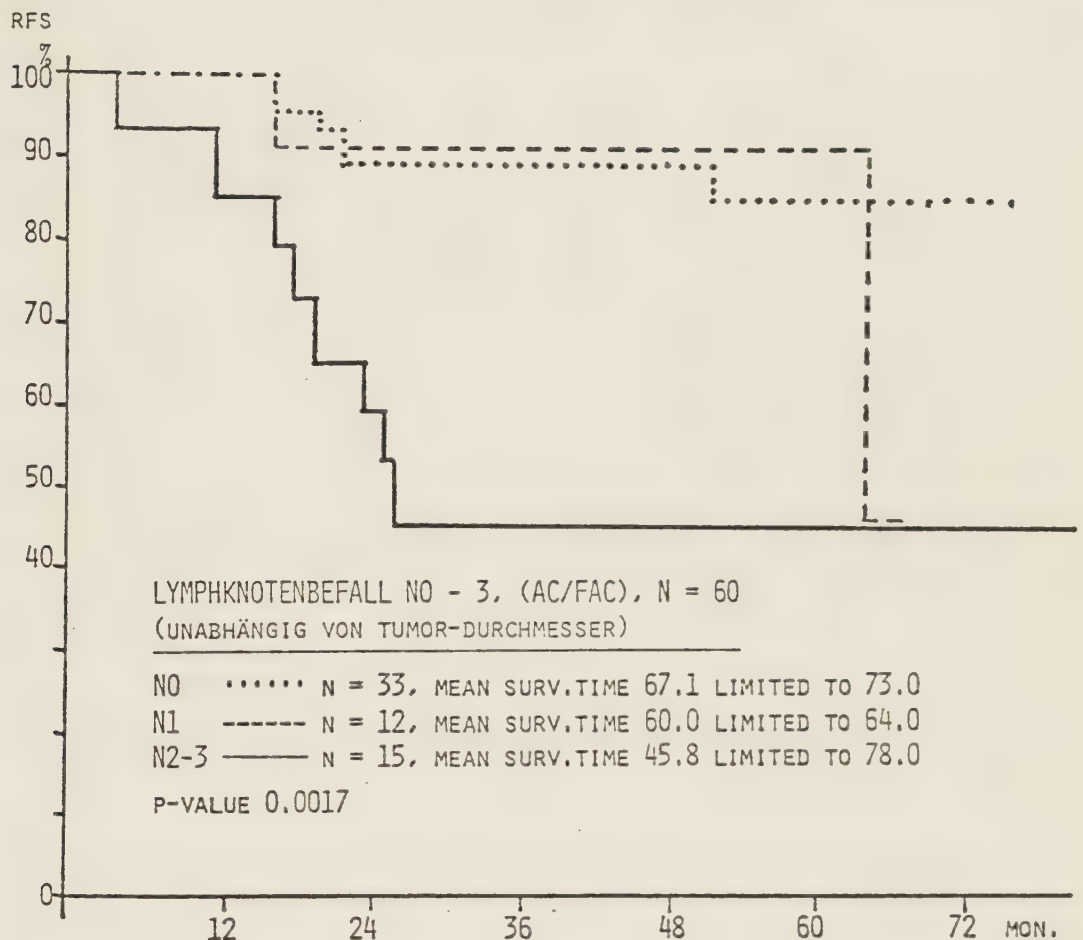
Tabelle 16:



Die Tendenz einer etwas günstigeren Prognose des rezidivfreien Überlebens für die postmenopausalen Patienten unseres Untersuchungsguts, die aus der life-table-Analyse für das rezidivfreie Überleben hervorgeht, gilt in gleicher Weise für den Vergleich des Gesamtüberlebens bei prae- und postmenopausalen Patienten (Tab. 16). Wie das Blockdiagramm ebenfalls zeigt, sind bei den postmenopausalen Patienten rezidivfreies (82 %) und Gesamtüberleben (85 %) nahezu gleich. Bei den prae-menopausalen Patienten liegt das Gesamtüberleben nach 5 Jahren bei 75 % und das rezidivfreie Überleben bei 70 %.

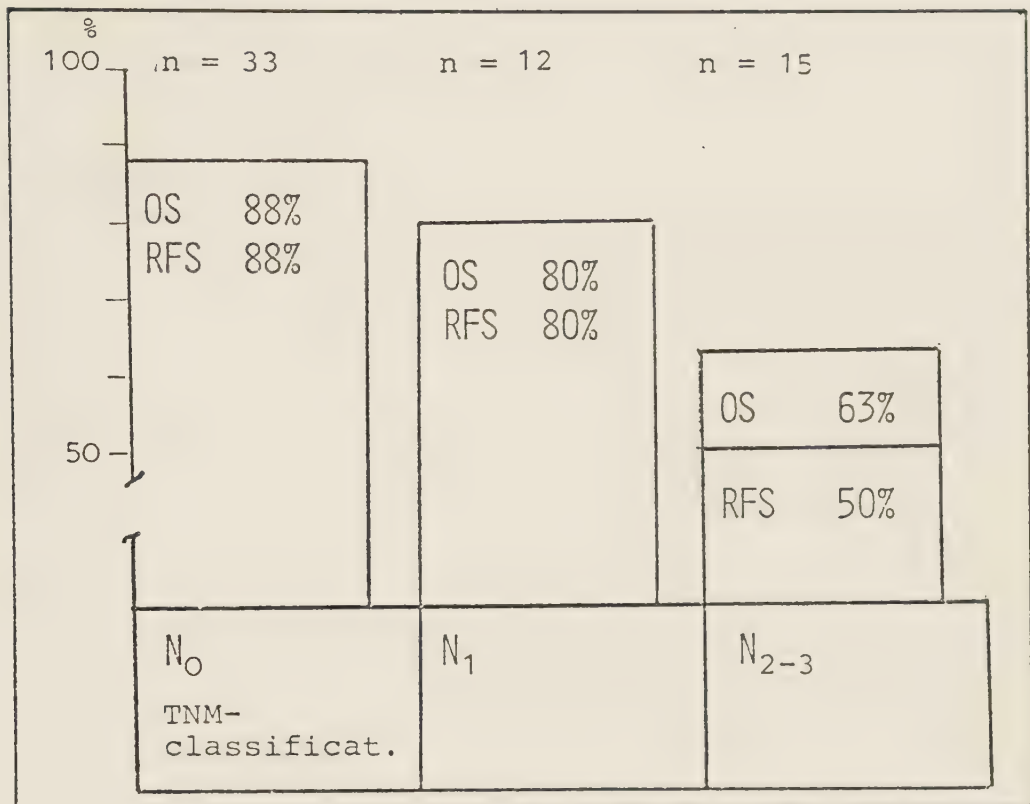
2.7. Lymphknotenbefall

Tabelle 17:



Betrachtet man die life-table-Analysen der Patienten-Untergruppen in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall und unabhängig vom Tumordurchmesser, so zeigt sich für NO - N1 - Patienten kein signifikanter Unterschied (Tab. 17). Die dargestellten Kurven sind dabei nur bis zu einer mittleren Beobachtungszeit von etwa 64 Monaten statistisch auswertbar, da die beobachtete Fallzahl nach diesem Zeitraum für die "Tails" der Kurven zu klein wird. Die Patienten mit einem Lymphknoten-Stadium N2 bis N3 zeigen jedoch bereits nach 24 Monaten gegenüber den Lymphknoten-Stadien NO bis N1 eine signifikant schlechtere rezidivfreie Überlebensrate.

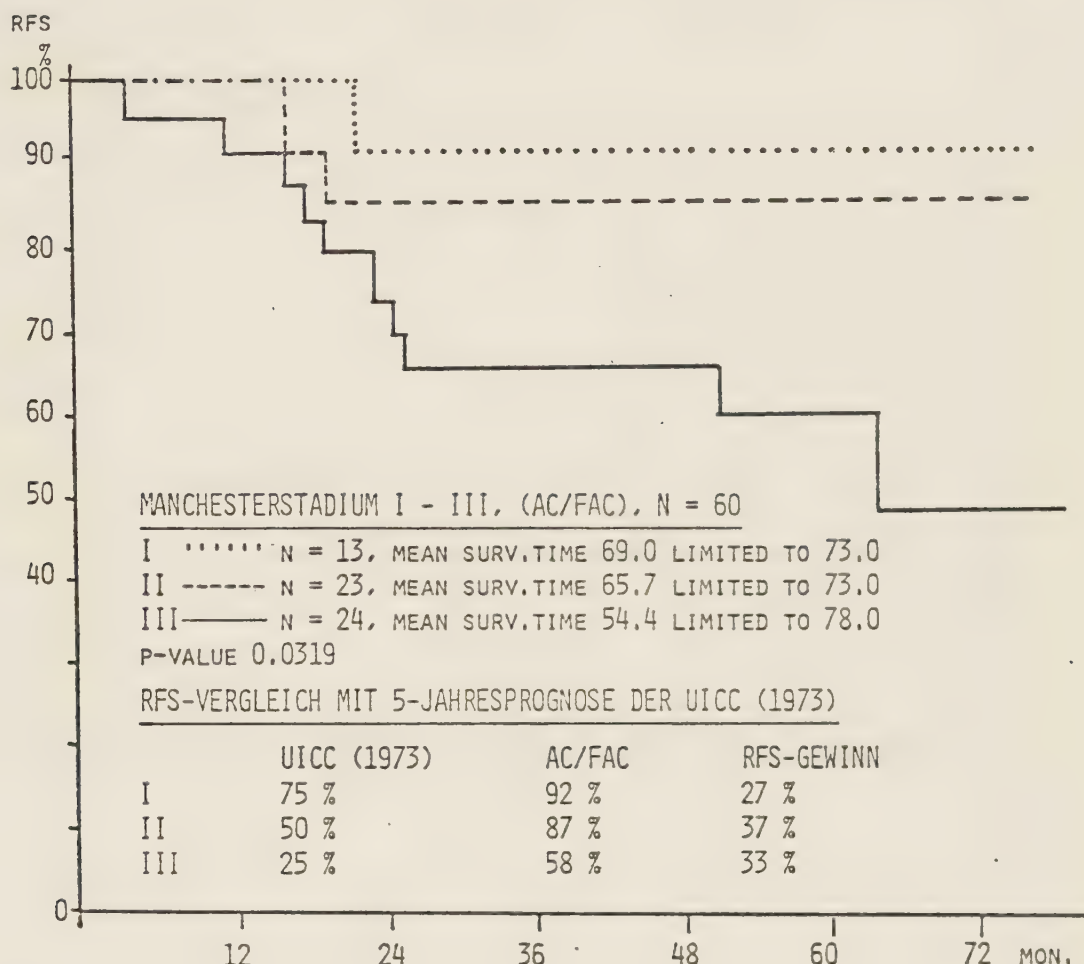
Tabelle 18:



Dies wird auch deutlich, wenn man im Blockdiagramm das rezidivfreie gegen das Gesamtüberleben dieser Untergruppen vergleicht (Tab. 18). Für N₀- und N₁-Patienten besteht dabei kein Unterschied zwischen rezidivfreiem und Gesamtüberleben (88 % für N₀ und 80 % für N₁). Dagegen fällt für die Patienten mit dem Lymphknoten-Stadium N₂ bis N₃ nach einer mittleren Beobachtungszeit von 5 Jahren das Gesamtüberleben auf 63 % und das rezidivfreie Überleben auf 50 % ab.

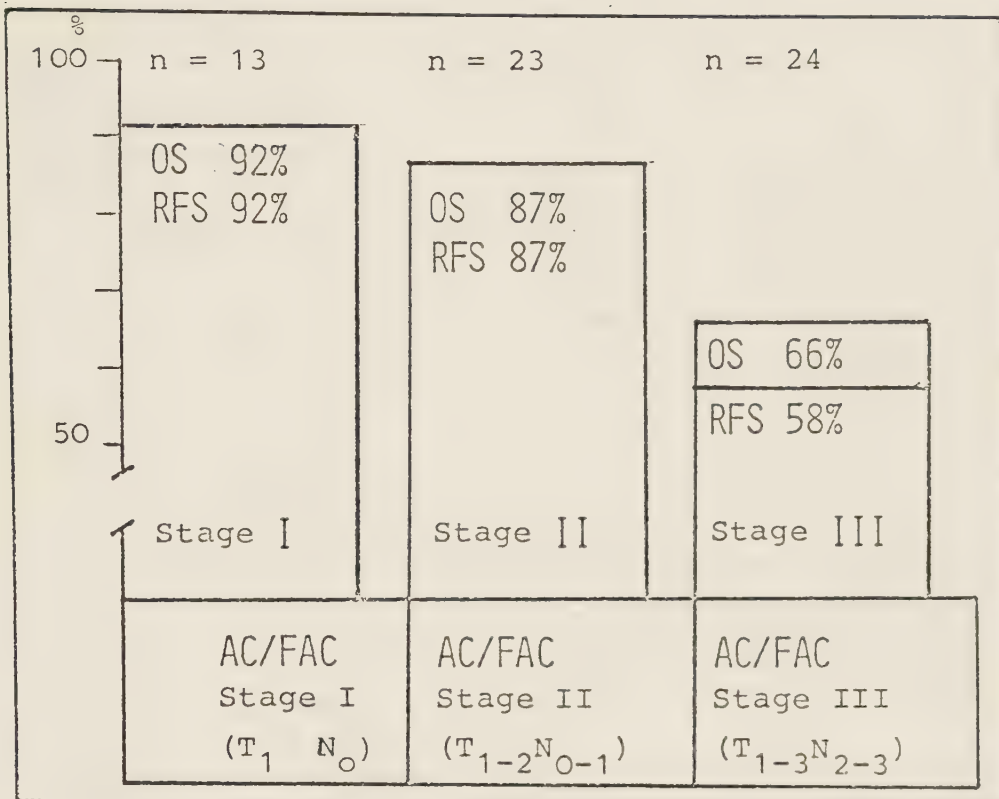
2.8. Vergleich der Manchester-Stadien I bis III

Tabelle 19:



Die life-table-Analyse des rezidivfreien Überlebens in Abhängigkeit vom Manchester-Stadium I bis III ergibt unter der adjuvanten Zytostatika-Therapie keinen signifikanten Unterschied für das Stadium I und II nach 5 Jahren (Tab. 19). Das Stadium III zeigt einen signifikanten Unterschied für das rezidivfreie Überleben gegenüber den Stadien I und II, wobei der endgültige Prognoselevel auch nach 5 Jahren noch nicht erreicht zu sein scheint. Auf den RFS-Vergleich mit einer Fünf-Jahres-Prognose der UICC von 1973 (BERNDT 1973) soll später in der Diskussion der Ergebnisse eingegangen werden.

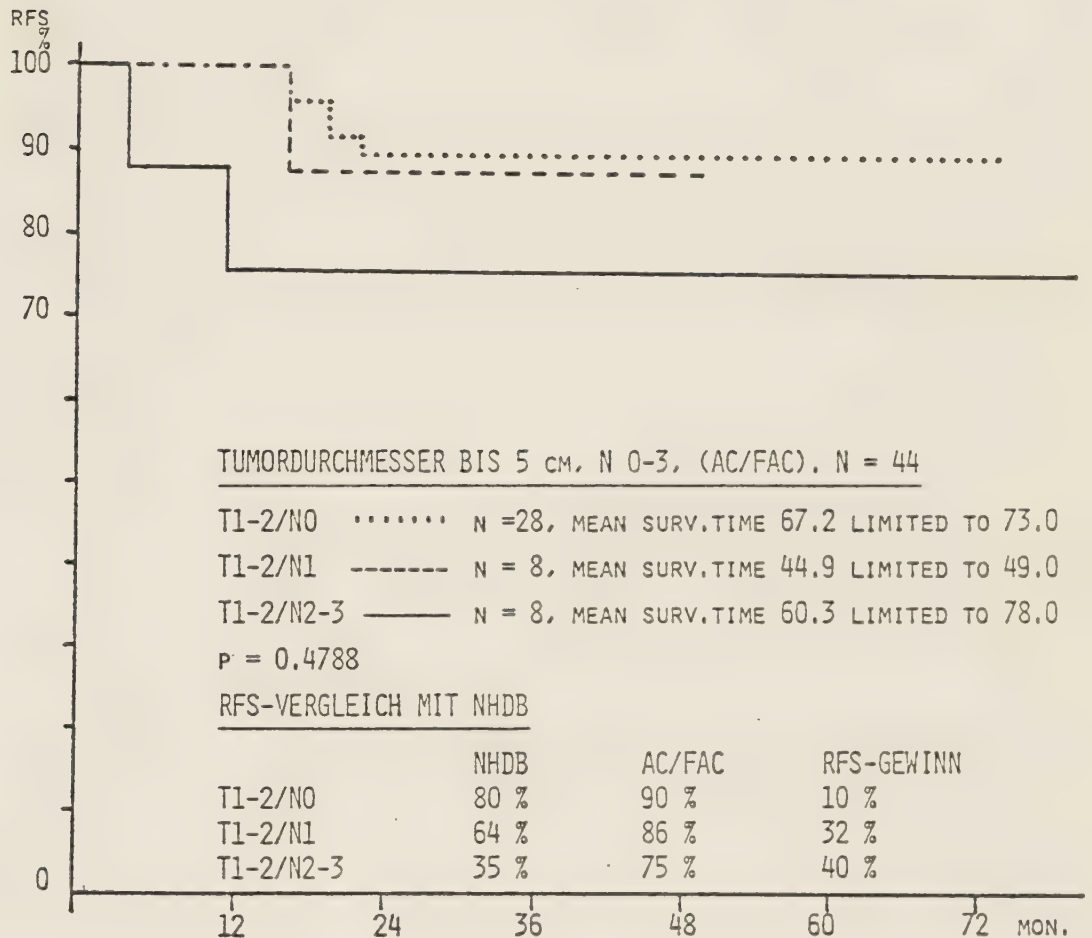
Tabelle 2o:



Die Ergebnisse der life-table-Analysen spiegeln sich auch im Blockdiagramm des Vergleichs des rezidivfreien mit dem Gesamtüberleben der Untergruppen wider (Tab. 2o). Während dabei das Gesamt- und rezidivfreie Überleben für Stage I mit 92 % und für Stage II mit 87 % identisch sind, steht für Stage III - Patienten nach einer mittleren Beobachtungszeit von 5 Jahren ein Gesamtüberleben von 66 % und ein rezidiv-freies Überleben von 58 %.

2.9. Vergleich bei Tumordurchmesser bis 5 cm und NO - N3

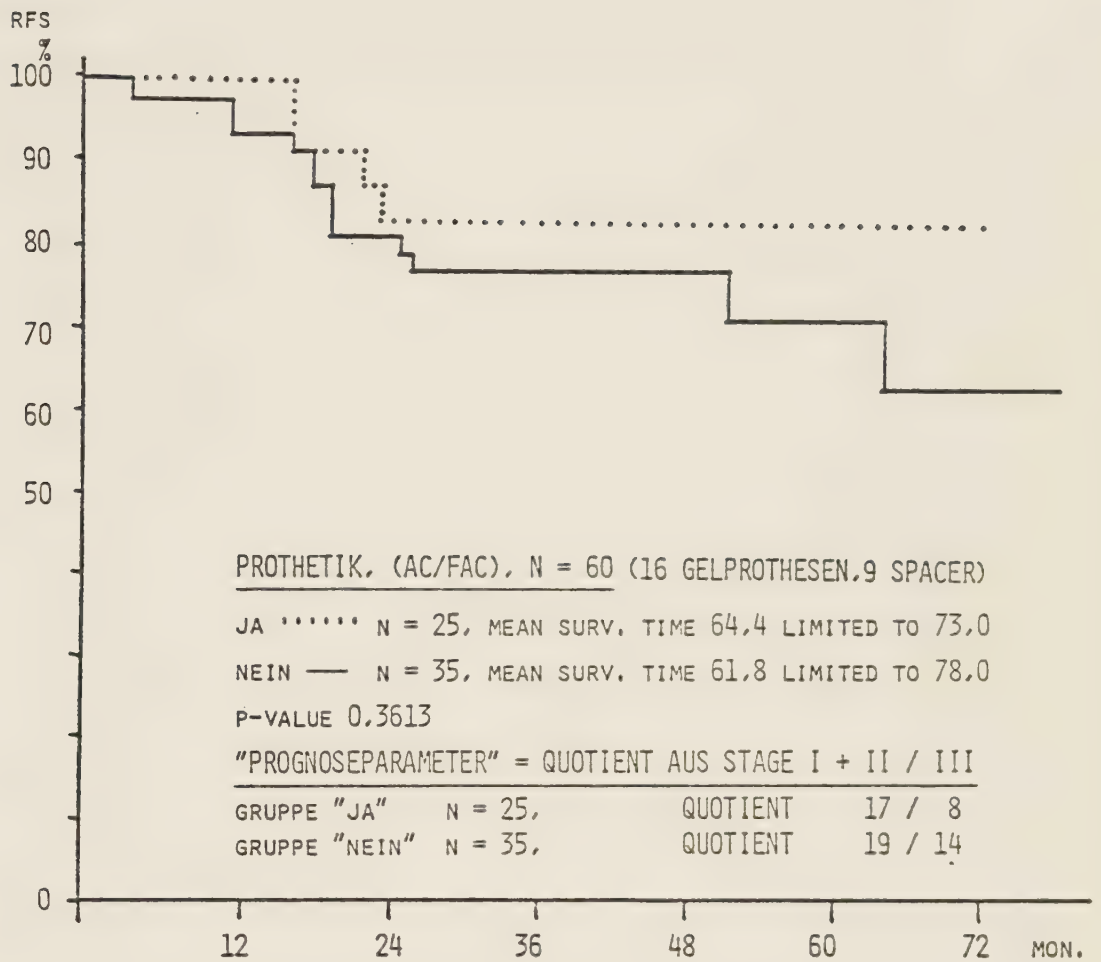
Tabelle 21:



Vergleicht man die 44 Patienten unseres Krankenguts, die nach heutigen Erkenntnissen am meisten von einer adjuvanten Zytostatika-Therapie profitieren, d.h. die Mamma-Karzinome mit einem Tumordurchmesser bis 5 cm und positivem Lymphknotenbefall mit dem Patienten mit Tumordurchmesser bis 5 cm ohne Lymphknotenbefall, so findet sich in diesen Gruppen kein signifikanter Unterschied (Tab. 21). Auf die Frage, welchen Gewinn an rezidivfreien Überleben diese Untergruppen gegenüber der NHDB (Natural history data base, MOON 1981) haben, soll später in der Diskussion eingegangen werden.

2.10. Prothetik

Tabelle 22



Von den 60 adjuvant behandelten Patienten, die dieser Untersuchung zugrundeliegen, wurden 25 Patienten primär prothetisch versorgt (Tab. 12). 16 Patienten erhielten eine Gel-Prothese und 9 Patienten erhielten eine Platzhalte-Prothese ("Spacer"). Um eine Vergleichbarkeit der life-table-Analyse beider Patientengruppen annähernd zu ermöglichen, wurde ein Prognose-Parameter als Quotient aus der Summe der Stadien I und II im Verhältnis zum Stadium III ermittelt. Dabei ergibt sich für die prothetisch versorgte Gruppe von 25 Patienten ein Quotient von 17 : 18 und für die Gruppe der nicht prothetisch versorgten 35 Patienten ein Quotient von 19 : 14.

Der Prognose-Parameter ist danach für die prothetisch versorgten Patienten etwas günstiger als für die nicht prothetisch versorgte Gruppe. Ein signifikanter Unterschied der prothetisch versorgten Patientengruppe zur nicht prothetisch versorgten Patientengruppe besteht aufgrund der life-table-Analyse jedoch nicht.

IV. Diskussion der Ergebnisse

1. Grundsätzliches

Bei der Diskussion und Bewertung der Ergebnisse ist vorauszuschicken, daß es sich bei unserem Untersuchungsgut um eine prognostisch heterogene Patientengruppe handelte. Andererseits wurden diese Patienten nach den uns im Jahre 1975 zur Verfügung stehenden prognostischen Risiko-Faktoren selektiert und exakt nachverfolgt. Wenn es sich auch um eine relativ kleine Patientenzahl von 60 Patienten, verglichen mit der heutigen Forderung von 200 Patienten in einem Randomisierungsarm, handelt, erschien es uns notwendig und nach der inzwischen erreichten relativ langen mittleren Beobachtungszeit von 5 Jahren sinnvoll, diese Untersuchung durchzuführen. Da unsere Untersuchung für einen historischen Vergleich angelegt ist, werden endgültige Aussagen erst dann möglich sein, wenn diese Patientengruppe gegen die später behandelten Patienten aus der Zeit von 1979 bis 1981 verglichen werden kann.

Vorbehaltlich der Tatsache, daß es schwerwiegende Probleme gibt, Ergebnisse zwischen Studien zu vergleichen (JONES 1981), haben wir einige Ergebnisse aus unserer Untersuchung gegenüber einer UICC-Statistik von 1973 und den Daten der NHDB verglichen, um eine Gewinntendenz unserer adjuvant behandelten Patienten abschätzen zu können.

Hinzu kommt, daß bei einem historischen Vergleich zu berücksichtigen ist, daß im Laufe der Jahre auch bei einheitlichem Operationsverfahren eine Verfeinerung der Operationstechniken sowohl in unterschiedlichen Kliniken wie in der eigenen Klinik grundgelegt werden muß. Inwieweit dies Spätergebnisse beeinflusst, ist zwar bis heute noch nicht sicher geklärt, eine Beeinflussung des rezidivfreien Überlebens erscheint jedoch wahrscheinlich.

2. Diskussion der Einzelergebnisse

- 2.1. Betrachtet man die Inzidenz der Rezidive und der Sterberate unserer Patientengruppe, so stellt man fest, daß sämtliche verstorbenen Patienten eine Generalisierung hatten. Dabei trat die Generalisierung innerhalb eines Jahres nach Auftreten des Lokalrezidivs ein. Zwischen Generalisierung und Tod ergab sich trotz intensiver zusätzlicher Therapie nur ein sehr kurzes mittleres Intervall von etwa 1/4 Jahr. Dies erinnert an B. FISHER'S Kommentar, daß die Fünf-Jahres-Überlebensrate nach Beginn einer Chemotherapie für Rezidive unter 5 % liegt (FISHER 1977).

Da entsprechend der life-table-Analyse für das Gesamt- und rezidivfreie Überleben unserer Patienten kein signifikanter Unterschied besteht, jedoch 75 % unserer 12 verstorbenen Patienten innerhalb von 15 - 24 Monaten nach Beginn der Therapie verstarben, ergibt sich im Diagramm der life-table-Analyse für die Gesamt-Patienten ein deutlicher stufenförmiger Verlauf für den Zeitraum zwischen 12 und 24 Monaten. Dies legt den Schluß nahe, daß unter Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie bei einem repräsentativen Risiko-Klientel von Mamma-Karzinom-Patienten nach diesem Zeitraum sich die Prognose weitgehend entschieden hat.

- 2.2. Auch wenn man zugrundelegt, daß wir für eine adjuvante Behandlung nach dem FAC-Schema, Patienten mit einem höheren prognostischen Risiko gegenüber der AC-Gruppe ausgewählt haben, ist bei der Bewertung dieser Ergebnisse zu berücksichtigen, daß bereits 1978 die Untersuchungen der SWOG (South-West-Oncologic-Group) beim fortgeschrittenen Mamma-Karzinom keinen Unterschied der Wirksamkeit der Zweier-Kombination AC gegenüber der Dreier-Kombination FAC ergeben haben (TRANUM und HOOGSTRAATEN 1978).

Obgleich auch in unserer Gruppe kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen besteht, mag die bessere Prognose für eine anfängliche Tendenz einer Prognose-Verbesserung in der AC-Gruppe verantwortlich gemacht werden können. Letztlich nähern sich beide Kurven jedoch bei längerer Beobachtungszeit deutlich an.

- 2.3. Die Frage einer optimalen Dosis in einem adjuvanten Regime ist auch bis heute noch nicht zweifelsfrei geklärt. Beim Vergleich der Dosisabhängigkeit in der life-table-Analyse scheint eine Prognose-Verbesserung bei Überschreitung von 80 % einer Gesamtdosis von etwa 700 mg Adriamycin nicht mehr erzielt werden können. Dies legt den Schluß nahe, daß in einem Adriamycin-haltigen Regime etwa 500 bis 600 mg Adriamycin-Gesamtdosis erreicht werden sollte. Dies sind etwa 300 bis 350 mg/qm Oberfläche, was deutlich unter der kardio-toxischen Dosis von 500 mg/qm Oberfläche liegt.
- 2.4. Eine Prognose-Verbesserung durch eine zusätzliche Strahlentherapie in einem Adriamycin-haltigen Regime kann für Patienten mit besonders hohem Risiko nach unseren Ergebnissen nicht erzielt werden. Das rezidivfreie Überleben dieser Patienten liegt mit 20 % auch deutlich unter dem rezidivfreien Überleben unserer Stage III - Patienten insgesamt, was letztlich nicht ausschließt, daß die Strahlentherapie eine zusätzliche Prognose-Verschlechterung bei einigen Patienten bewirkt haben kann.
- 2.5. Eine zusätzliche Kastratio bei praemenopausalen Patienten mit besonders hohem Risiko ergibt im Vergleich der life-table-Analyse zu den nicht

kastrierten Patienten keinen signifikanten Unterschied. Die Interpretation dieser Ergebnisse ist aus der heutigen Sicht ohne Konsequenz für eine Therapie-Planung, da es sich zum einen nicht um eine Randomisierung handelt und zum anderen hormonelle Maßnahmen unter heutigen Gesichtspunkten ausschließlich nach Feststellung des Rezeptorstatus zu verantworten sind. Nicht zuletzt ist auch die Unterdrückung der Ovarialfunktion durch eine Zytostatika-Therapie zu berücksichtigen.

- 2.6. Auch der Vergleich des Menopause-Status unterliegt den zuvor genannten Einschränkungen. Es soll erwähnt werden, daß ein fehlender signifikanter Unterschied beider Gruppen nicht nur auf einem Ansprechen sowohl prae- wie postmenopausaler Patienten auf eine adjuvante Chemotherapie beruhen kann, sondern wahrscheinlich auch zum Teil darauf zurückgeführt werden muß, daß praemenopausale Patienten mit besonders hohem Risiko vor der adjuvanten Zytostatika-Therapie eine Kastratio erhielten. Auch der suppressive Effekt einer Adriamycin-haltigen adjuvanten Zytostatika-Therapie auf die Ovarialfunktion scheint hierbei eine Rolle zu spielen.
- 2.7. Die Betrachtung der life-table-Analysen in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall läßt diesen als den schwerwiegendsten Parameter für das rezidivfreie Überleben auch unter einer adjuvanten Zytostatika-Therapie erscheinen. Dabei haben Patienten mit einem Lymphknotenbefall nach dem TNM-Stadium N2 bis N3 eine besonders schlechte Prognose, wobei sich zusätzlich ihr Schicksal bereits nach 24 Monaten entschieden hat.
28. Eine gleichschlechte Prognose wie für N2 bis N3 - Patienten weist das Manchester III - Stadium auf.

Auch hier liegt das rezidivfreie Überleben mit 50 % signifikant unter dem rezidivfreien Überleben für Stadium I und II von 85 bis 95 %.

Diese Ergebnisse für Patienten unter Zytostatika-Therapie sind vergleichbar mit den neuesten Daten der NHDB (JONES 1982), wonach bei einem Lymphknotenbefall von mehr als 10 Lymphknoten, was in etwa dem TNM-Stadium N2 bis N3 entsprechen kann, unabhängig vom Tumorstadium eine gleichschlechte Prognose wie für Stage III - Karzinome vorliegt, wobei diese Ergebnisse der NHDB für nicht chemotherapeutisch behandelte Mamma-Karzinom-Patienten gelten.

Vergleicht man stadienabhängig unsere Fünf-Jahres-Ergebnisse mit der Fünf-Jahres-Prognose der UICC für Mamma-Karzinome 1973, so ergibt sich ein RFS-Gewinn für das Stadium I von 27 %, für das Stadium II von 37 % und für das Stadium III von 44 %. Diese Zahlen sind jedoch nur als Trendwerte zu beurteilen und liegen wahrscheinlich, wenn man sie ausschließlich auf die adjuvante Zytostatika-Therapie zurückführen will, zu hoch. Gerade hierbei müssen Verbesserungen der Diagnostik, der operativen Therapie und der Therapie-Planung insgesamt zusätzlich berücksichtigt werden, so daß man heute stadienabhängig von einem rezidivfreien Gewinn zwischen 15 und 25 % ausgehen kann.

29. Das gleiche gilt für die Gruppe von Mamma-Karzinom-Patienten, die nach heutigen Erkenntnissen am meisten von einer adjuvanten Zytostatika-Therapie zu gewinnen scheint.

Es sind dies alle Tumoren bis 5 cm Durchmesser mit positivem Lymphknotenbefall. Um den RFS-Gewinn dieser Patientengruppen abschätzen zu können, möchten wir im Nachfolgenden die life-table-Analyse

dieser Untergruppen mit denen der NHDB verglichen. Diesen NHDB-Daten liegt dabei ebenso eine mittlere Beobachtungszeit von 52 Monaten zugrunde, wie unsere Patientengruppe. Sie wurden bisher ausschließlich als life-table-Kurven veröffentlicht. Detaillierte Computer-Daten liegen z.Zt. noch nicht vor, sollen jedoch in absehbarer Zeit publiziert werden, so daß dann exaktere Vergleiche möglich sind (JONES 1982). Einzuschränken ist weiterhin, daß wegen der geringen Fallzahl unserer Untergruppen und dem Problem der Übertragung unserer TNM-Klassifikation für den Lymphknotenbefall in die numerisch klassifizierten NHDB-Lymphknoten-Gruppen nur ein vorläufiger Trend an Gewinn veranschaulicht werden kann.

Tabelle 23

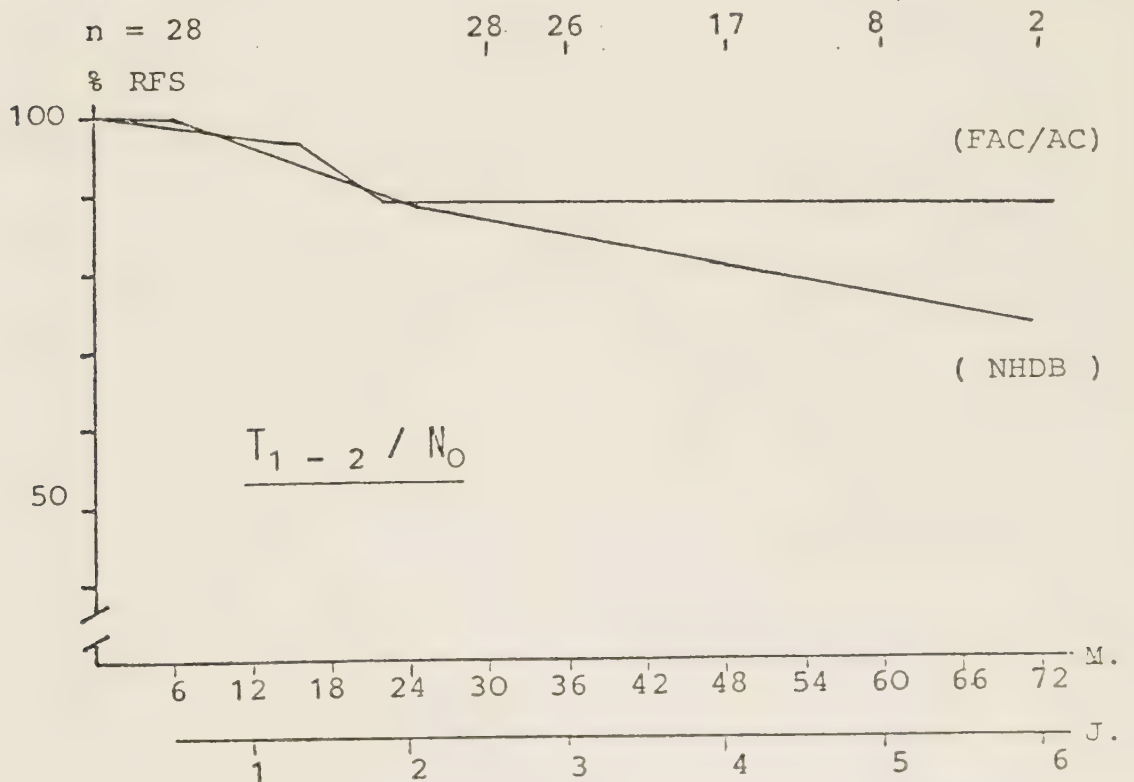


Tabelle 24

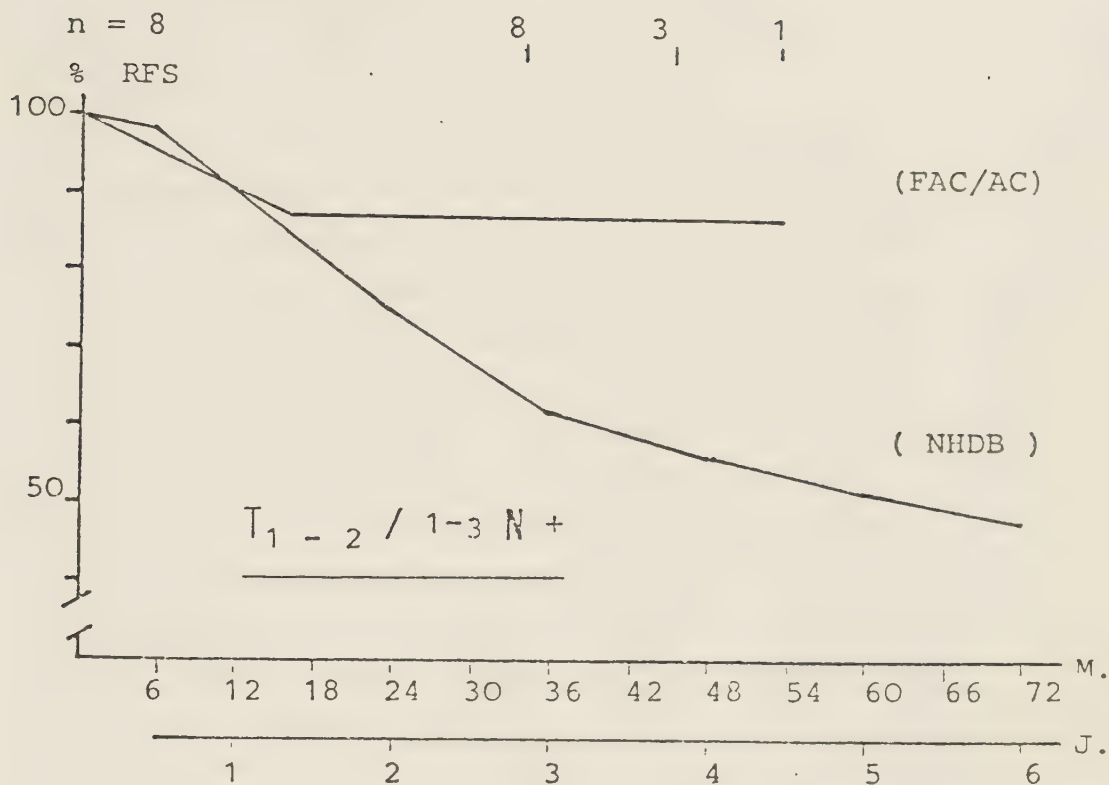
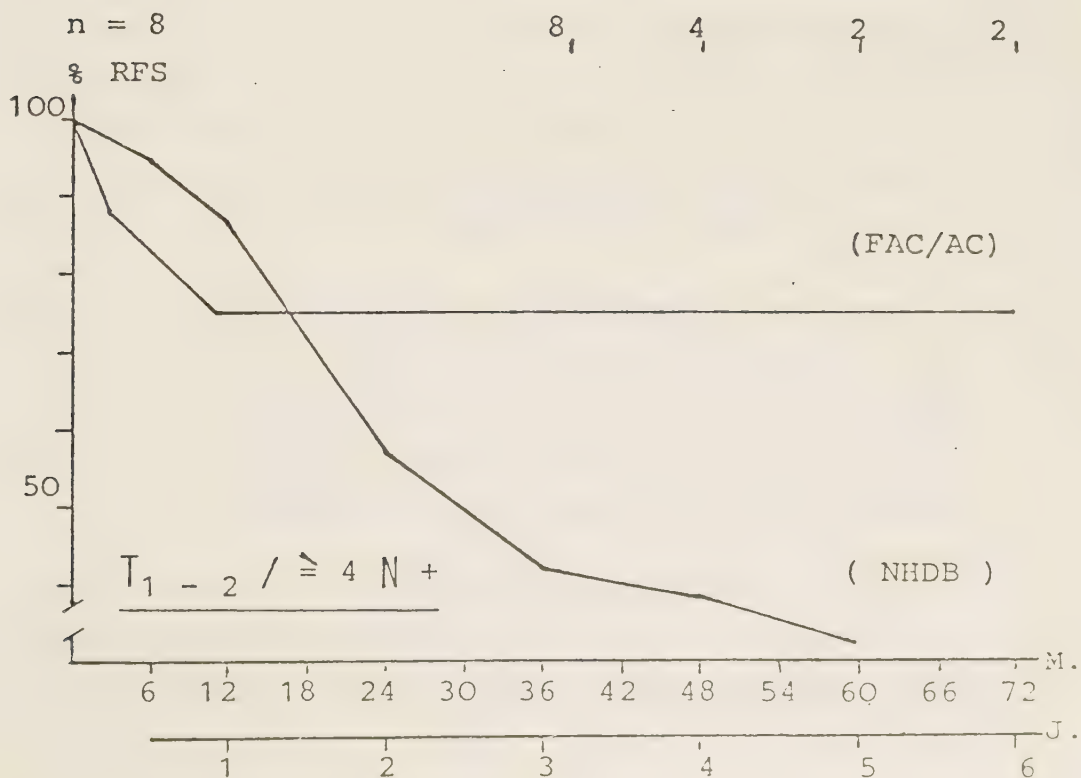


Tabelle 25



Vergleicht man die schematisierte life-table-Analysen unserer Untergruppen (Tab. 23 - 25) der Mamma-Karzinom-Patienten mit Tumoren bis 5 cm, also T1 bis 2 und einem Lymphknoten-Status NO, 1 bis 3 Lymphknoten positiv und 4/ oder mehr Lymphknotenpositiv mit den NHDB-Kurven dieser Patientengruppen, so ergibt sich für NO-Karzinome wegen ihrer ohnehin guten Prognose nur ein RFS-Gewinn von 10 %. Für Patienten mit 1 bis 3 Lymphknoten entsprechend einer TNM-Klassifizierung N1 ein RFS-Gewinn von 32 % und für Patienten mit gleich oder mehr als 4 Lymphknoten entsprechend einer TNM-Klassifizierung N2 bis N3 ein RFS-Gewinn von 40 %. Auch diese Gewinnraten sind wegen des historischen Vergleichs aus den oben genannten Gründen als zu optimistisch einzuschätzen. Insbesondere wenn man berücksichtigt, daß in unserer Untersuchung mit Zunahme des follow-up die beobachtete Patientenzahl für eine statistische Auswertung noch zu gering ist.

3. Diskussion des besonderen Aspekts einer Prothetik zur Brustrekonstruktion unter adjuvanter Zytostatika-Therapie

Wie die life-table-Analyse der eingeschränkt vergleichbaren Gruppe der primär prothetisch versorgten Patienten mit der life-table-Analyse der prothetisch nicht versorgten Patientengruppe ergeben hat, besteht für beide kein signifikanter Unterschied.

Der etwas günstigere Prognose-Parameter für die prothetisch versorgte Patientengruppe erklärt den Trend einer besseren Prognose dieser Patienten der life-table-Analyse. Eine Prognose-Verschlechterung durch eine primäre Prothetik besteht jedoch nicht.

Bezogen auf die übrigen Ergebnisse unserer Untersuchung ergeben sich für den Aspekt einer Brustrekonstruktion adjuvant behandelter Mamma-Karzinom-

Patienten noch folgende Fragen, die abschließend diskutiert werden sollen:

1. Welche Patientengruppe erreicht ein Prognose-level, bei dem sich der mit operativen Eingriffen verbundene Wiederaufbau lohnt?

Dazu läßt sich sagen, daß bei einer Tumorgroße von 5 cm adjuvanter Zytostatika-Therapie auch Lymphknoten-positive Patienten den Prognose-level von Lymphknoten-negativen Patienten erreichen, wonach aus onkologischer Sicht diese wie Lymphknoten-negative Patienten rekonstruiert werden können.

2. Läßt sich aufgrund der life-table-Analyse der Zeitpunkt für eine Rekonstruktion präzisieren?

Hierbei ist festzustellen, daß insbesondere Patienten mit dem Lymphknotenstadium N2 bis N3 eine gleichschlechte Prognose wie Stage III - Patienten haben. Da gemessen am Lymphknotenstatus das Prognose-Niveau dieser Patienten erst nach 2 Jahren erreicht wird, für Stadium 3 - Patienten der Prognose-level auch nach 5 Jahren noch nicht erreicht zu sein scheint, sollte ein Rekonstruktionszeitpunkt für diese Patientengruppe erst nach 2 bis 5 Jahren gewählt werden. Alle übrigen Patienten können im Prinzip nach Abschluß der Zytostatika-Therapie rekonstruiert werden.

3. Wie sieht es für Patienten mit einem Rezidiv aus, wenn eine adjuvante Zytostatika-Therapie erfolgte? Hierzu ist zu erwähnen, daß Patienten mit Rezidiv unter Zytostatika-Therapie eine äußerst geringe Überlebens-Chance haben und daß man ihnen die zusätzlichen operativen Eingriffe einer Rekonstruktion ersparen sollte.

4. Gibt es einen Einfluß der Zytostase auf die prothetische Versorgung bzw. der Prothetik auf die Prognose?

Diese Frage ist nur dahingehend zu beantworten, daß nach unseren Ergebnissen eine Prognose-Verschlechterung durch eine primäre Prothetik nicht eintritt.

V. Zusammenfassung

Von 1975 bis 1979 wurden 60 Mamma-Karzinom-Patienten der Stadien I bis III mit einem Adriamycin-haltigen Therapie-Schema (AC/FAC) behandelt und bis Mai 1982 nachverfolgt. NO-Patienten wurden dabei nach zusätzlichen prognostischen Risiko-Faktoren ausgewählt. Einige Patienten mit besonders hohem Risiko erhielten eine zusätzliche Strahlen-Therapie. Bei einer Gruppe praemenopausaler Patienten wurde aus gleichem Grund eine zusätzliche Kastration durchgeführt. 25 Patienten erhielten anlässlich der Primär-Operation eine Prothetik, teils in Form einer Gel-Prothese, teils in Form einer Distanz-Prothese. Die mittlere Beobachtungszeit für alle Patienten ist 53 Monate. Wir hatten keinen Verlust im follow-up. Die Ergebnisse in Abhängigkeit des nach Risiko-Faktoren ausgewählten Stadium I (n = 13) sind für das Gesamtüberleben und rezidivfreie Überleben 92 %. Für das Stadium II (n = 23) ergab sich ein Gesamtüberleben und ein rezidivfreies Überleben von 87 %. Die Patienten des Stadium III (n = 24) hatten ein Gesamtüberleben von 66 % und ein rezidivfreies Überleben von 58 %. Die Ergebnisse, abhängig vom Lymphknoten-Status waren die folgenden: NO (n = 33) Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben 88 %, N1 (annähernd 1 bis 3 Lymphknoten positiv) (n = 12) Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben 80 %, N2 bis 3 (annähernd gleich/größer 4 Lymphknoten positiv) (n = 15) Gesamtüberleben 63 %, rezidivfreies Überleben 50 %. Ergebnisse nach Menopause-Status: Praemenopause (n = 28) Gesamtüberleben 75 %, rezidivfreies Überleben 70 %, Postmenopause (n = 32) Gesamtüberleben 85 %, rezidivfreies Überleben 82 %. Vergleich des Therapie-Regimes AC gegenüber FAC: AC (n = 44) Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben 80 %, FAC (n = 16) Gesamtüberleben 81 %, rezidivfreies Überleben 69 %.

Dosisabhängige Ergebnisse bei einer vorgesehenen Totaldosis von 700 mg Adriblastin: Dosis gleich/kleiner 50 % (n = 12) Gesamtüberleben 70 %, rezidivfreies Überleben 60 %; Dosis 50 % bis 79 % (n = 21) Gesamtüberleben 80 %, rezidivfreies Überleben 76 %; Dosis gleich/größer 80 % (n = 27), Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben 83 %.

Eine zusätzliche Strahlentherapie erbrachte keinen Gewinn für prognostisch ungünstige Patienten. Die prämenopausale Risiko-Patientengruppe mit zusätzlicher Kastratio unterscheidet sich nicht in der life-table-Analyse von der nicht kastrierten Patientengruppe. Der Lymphknotenbefall ist aufgrund unserer Ergebnisse der prognostisch schwerwiegendste Parameter bei der Risiko-Einschätzung. N (2 - 3) - Patienten haben danach eine gleichschlechte Prognose wie Stage III Patienten nach 5 Jahren. Eine primäre prothetische Versorgung beeinflusst die Prognose adjuvant behandelter Mamma-Karzinom-Patienten nicht. Der mögliche Gewinn beim rezidivfreien Überleben unserer Patientengruppe kann wegen des historischen Vergleichs gegenüber einer UICC - Statistik und der NHDB (Natural History Data Base) nur als Trend angegeben werden. Für Lymphknoten-negative Patienten ist dieser Gewinn an rezidivfreiem Überleben danach mit unter 10 % für Lymphknoten-positive Patienten mit etwa 25 % einzuschätzen.

VI. Literatur

- AHMANN, D.L., EAGAN, R.T., BISEL, H.F. HAHN, R.G., O'CONNELL, M.J., and EDMONDSON, J.H.: Evaluation of combination therapy with adriamycin (NSC-123127) and methotrexate (NSC-740) in patients with disseminated breast cancer. Cancer Chemother.Rep.. 5: 335 (1975)
- AUDRETSCH, W.: A Silicone inlay used as a temporary distancing prothesis for optimizing the cosmetic results after subcutaneous mastectomy and in cases of breast reconstruction, Senologia 3 : 4, 25 - 31 (1978)
- AUDRETSCH, W.: Die Zwei-Phasen-Rekonstruktion der Mamma nach subkutaner und erweiterter Mastektomie (Inlay-Methode) in Brustkrebs und Brustrekonstruktion, H. Bohmert (Edit.) Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, 92 - 100 (1982)
- AUDRETSCH, W., ERDMANN, H.: Fünf-Jahres-Beobachtungen des RFS (Relapse-free-Survival) und OS (Over-all Survival) nach Adriamycin-haltiger kombinierter adjuvanter Chemotherapie (AC/FAC) bei Risiko-Brustkrebs-Patienten Stadium I bis II, Expertengespräch: Adjuvante Therapie des Mamma-Carcinoms, Hannover, 9. Juni, (1982)
- AUDRETSCH, W., ERDMANN, H.: Five years follow-up of relapse-free-survival (RFS) and overall rate of survival (OS) after combined adjuvant chemotherapy with adriamycin (AC/FAC) in high risk breast cancer, stage I - III, International Conference on Advances in the Adjuvant Therapy of Cancer, London, 16. - 18. Juni (1982)
- AUDRETSCH, W., ERDMANN, H.: Fünf-Jahres-Beobachtung des RFS (Relapse-free-Survival) und OAS (Overall survival) nach Adriamycin-haltiger kombinierter Chemotherapie (AC/FAC) bei Risiko-Brustkrebs-Patienten Stadium I bis III, 44. Tagung Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, München, 13. - 17. Sept. (1982)
- AUDRETSCH, W., ERDMANN, H., GROHMANN, W.: Brustwiederaufbau unter adjuvanter Zytostatika-Therapie, 12. Tagung der Vereinigung der Deutschen Plastischen Chirurgen, Frankfurt, 20. - 22. Sept. (1982)

- BENJAMIN, R.S. et al: Adriamycin chemotherapy
Efficacy, safety and pharmacologic
basis of an intermittent single
high-dosage schedule, Cancer 33:19 - 27
(1974)
- BERNEBAUM, M.C.: Effects of cytotoxic drugs and
ionizing radiation on immune re-
sponses, In: B.A. Stoll (Ed.) Host
Defence in Breast Cancer:
New Aspects of Breast Cancer. Vol. I.
Chicago, Year Book Medical Publishers,
Inc., 147 (1974).
- BERNDT, H. et al: Arch. f. Geschw. Forsch. 41, 146 -
163 (1973)
- BLUM, R.H., CARTER, S.K.: Adriamycin: A new anticancer
drug with significant clinical activity.
Ann. Intern. Med. 80, 249 (1974)
- BRODER, L.E., TORMEY, D.C.: Combination chemotherapy
of the carcinoma of the breast. Cancer
treat.Rev. 1, 183 (1974)
- BRODER, L.E. CARBONE, P.P.: Pharmacokinetic considerations
in the design of optimal chemotherapeutic
regimes for the treatment of breast car-
cinoma: A conceptual approach. Med. Pediatr.
Oncol. 2, 11 (1976)
- BUZDA, A.U.: Intensive postoperative Chemo-Immuno-
Therapy for patients with stage II and
stage III Breast Cancer, Cancer 41: 1064 -
1075 (1978)
- CARBONE, P.P.: Chemotherapy in the treatment strategy of
breast cancer, Cancer 36, 633 (1975)
- CARTER, S.K.: Single and combination non hormonal chemo-
therapy in breast cancer, Cancer 30, 1543,
(1972)
- CARTER, S.K.: The chemical therapy of breast cancer
(Sem.Oncol.) 1, 131 (1974)
- CARTER, S.K.: Integration of chemotherapy into combined
modality treatment of solid tumors VII.
Adeno carcinoma of the treat, Cancer treat.
Rev. 3, 141 (1976)
- CARTER, S.K.: Clinical Considerations in the design of
clinical trials, Cancer Treat. Rep. 64,
367 - 371 (1980)

- CAVALLI, F.: Die Begriffe Heilung und Remission in der Onkologie. Schweiz. med. Wschr. 110, 1594 - 1596 (1980)
- COOPER, R.: Combination Chemotherapy in hormon resistant breast cancer, Prog. Am. Assoc. Cancer Res. 10, 45 (1969)
- CORBET, T. et al: Cyclophosphamide - Adriamycin-Combination chemotherapy of transplantable murine tumors, Cancer Res. 35, 1568 - 1573 (1975)
- DE LENA, M., BRAMBILLA, C. MORABITA, A., BONADONNA, G.: Adriamycin plus vincristine compared to and combined with cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluoruracil for advanced breast cancer. Cancer 35: 1108 (1975)
- DE VITA, V.T., SCHEIN, P.S. The use of drugs in combination for the treatment of cancer: Rationale and results N. Engl.J.Med. 288, 998 (1973)
- DE VITA et al: Combination versus single agent chemotherapy: A review of the basis for selection of drug treatment of cancer, Cancer 35, 98 (1975)
- EAGAN, R.T., AHMANN, D.L., EDMONDSON, J.H., HAHN, R.G. BISEL, H.F.: Controlled evaluation of the combination of adriamycin (NSC-123127), vincristine (NSC-67574), and methotrexate (NSC-740) in patients with disseminated breast cancer, Cancer Chemother.Rep. 6 :339 (1975)
- FABER, S. et al: Clinical studies on actinomycin D with special reference to Wilmstumor in children. Ann.N.Y. Acad.Sci. 89, 421 (1960)
- FISHER, B., RADVIN, R.G., AUSMAN, R.K., SLACK, N.H. MOORE, G.E., NOER, R.J.: Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: Results of a decade of cooperative investigation. Ann.Surg., 168 : 337 (1968)
- FISHER, B.: Systemic chemotherapy as an adjuvant to surgery in the treatment of breast cancer. Cancer, 24 : 1286 (1969)
- FISHER, B.: Status of adjuvant therapy: Results of the National Surgical Adjuvant Breast Project studies on oophorectomy, post-operative radiation therapy, and chemotherapy: Other comments concerning clinical trials. Cancer, 28: 1654 (1971)

- FISHER, B. et al: Phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer. A report of early findings. New.Engl.J.Med. 292, 117 (1975)
- FISHER, B., CARBONE, P., ECONOMOU, S.G., FRELICK, R., GLASS, A., LERNER, H., REDMOND, C. : Phenylalanine mustard (L-Pam) in the management of primary breast cancer: A report of early findings. N.Engl.J.Med., 292 : 117 (1975 a)
- FISHER, B., SLACK, N., KATRCH, D., WOLMARK, N.: Ten year follow-up results of patients with carcinoma of the breast surgical adjuvant chemotherapy. Surg. Gynecol.Obstet., 140 : 428 (1975 b)
- FISHER, B., WOLMARK, N.: New concepts in the management of primary breast cancer. Cancer, 36 (Suppl.) 627 (1975)
- FISHER, B.: Biological and clinical considerations regarding the use of surgery of primary breast cancer. Cancer 40 : 575 - 587 (1977)
- FISHER, E.R., TURNBULL, R.B.jr.: The cytologic demonstration and significance of tumor cells in the mesenteric venous blood in patients with colo rectal carcinoma. Surg. Gynecol. Obstet. 100, 102 (1955)
- GREENSPAN, E.M.: The empirical basis for combination and sequential chemotherapy. In E.M. GREENSPAN (Ed.) Clinical Cancer Chemotherapy. New York, Raven Press (1975)
- GREENSPAN, E.M., BRUCKNER.: Aspects of clinical pharmacology, in E.M. GREENSPAN (Ed.) Clinical Cancer Chemotherapy, New York, Raven Press 33 (1975)
- HOOGSTRA滕. B.: Adriamycin (NSC-123127) in the treatment advanced breast cancer: Studies by the Southwest Oncology Group. Cancer Chemother. Rep.: 329 (1975)
- HUMPHREY, R.M., BARRANCO, S.C.: Cellular pharmacology. In "Pharmacological Basis of Cancer. Chemotherapy: A Selection of Papers presented at the twenty-seventh anual Symposium on Fundamental Cancer Research, 1974, Baltimore, Williams and Wilkins Co 85 (1975)

- JONAT, W., BOJAR, H.: Bedeutung der Hormon-Rezeptoren für die Therapie des Mamma-Karzinoms - Klinik - Methodik.
Vortrag anlässlich der 2. Wissenschaftlichen Tagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, Köln (1982)
- JONES, S.W., DURIE, G.B.M., SALMON, S.E.: Combination chemotherapy with adriamycin and cyclophosphamide for advanced breast cancer. Cancer 36: 90 - 97 (1975)
- JONES, S.E. et al: Comparative analysis of selected breast cancer adjuvant trials in the relationship to the National History Data Base (NHDB) in: S.E. Salmon, S.E. Jones (Edit.) Adjuvant Therapy of Cancer III, Grune and Stratton, New York, 483 - 491 (1981)
- JONES, S.E., SALMON, S.E.: Persönliche Mitteilung anlässlich der International Conference on Advances in the adjuvant Therapy of Cancer, London (1982)
- JONES, S.E., MOON, T.E. BONADONNA, G., VALAGUSSA, P., RIWKI, S., POWELS, T.: Computer Based Comparative Analysis of the Milan, Arizona and SWOG Adjuvant Trials, International Conference on Advances in the Adjuvant Therapy of Cancer, London (1982)
- KÄSTENING, H., NAGEL, G.A.: Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-Hautnekrosen, Onkologie 3, 6, (1980)
- KAPLAN, E.L., MEIER, P.: Non - parametric estimation from incomplete observations. Journal American Statistical Association 53, 457 (1958)
- KARDINAL, C.G., BARNES, A. et al: Acute leucemia A disease of medical progress? Case reports. Missouri Med. 71, 683 (1974)
- KARDINAL, C.G.: Chemotherapie in DONEGAN W.L. Spratt, J.S. Cancer of the Breast, W.B. Saunders Comp. Philadelphia, 415 (1979).
- KOENIG, U.D.: Diskussionsbeitrag, Wissenschaftlicher Arbeitskreis: Stand der adjuvanten medikamentösen Tumorbehandlung, 44. Tagung Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, München (1982)

- LENNARTZ, K.J. Proliferationskinetik von Tumorzellen und Fortschritte der Krebsforschung, Bericht über die 10. Wissenschaftliche Tagung des Deutschen Zentrallausschusses für Krebsbekämpfung und Krebsforschung e.V. Berlin (1968). F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 333 - 350 (1969)
- LENNARTZ, K.J., KLEIN, H.O. et al: Vergl. in-vivo- und in-vitro - Untersuchung der Zellkinetik experimenteller Tumoren und die Bestimmung des Generationszyklus von Tumorzellen des Menschen in vitro, Verl.Dtsch. Ges.Path. 55 591 - 596 (1971)
- LONG et al: Cancer cells in the blood stream Arch. Surg. 80, 639 (1960)
- MAAS, H.: Welche Bedeutung haben endokrine Faktoren bei der Entstehung und Entwicklung des Mamma-Karzinoms? Vortrag anlässlich der 2. Wissenschaftlichen Tagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, Köln (1982)
- MOERTEL, C.G. et al: The effect of measuring error on the result of therapeutic trials in advanced cancer. Cancer 38, 388 - 394, (1976)
- MOON, T.E. et al: Developement of Natural History Data Base for Breast Cancer.
In: S.E. Salmon, S.E. Jones (Edit.): Adjuvant Therapy of Cancer III, Grune and Tratten, New York, 471 - 481 (1981)
- NAGEL, G.A.: Der aktuelle Stand der adjuvanten Therapie des Mamma-Karzinoms, Vortrag, Nordwestdeutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Bremen (1982)
- NAGEL, G.A., AUDRETSCH: Arbeitsgespräch anlässlich der Tagung der Nordwest-Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Bremen (1982)
- PATEY, D.H., DYSON, W.H.: The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. Brit.J.Cancer 2: 7, (1948)
- PETO, R., PIKE, M.C., ARMITAGE, P., BRESLOW, N.E., COX, D.R., HOWARD, S.V., MANTEL, N., MC PHERSON, K., PETO, J., SMITH, P.G.: Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observations of each patient. Part I,

Introduction and design, British Journal of Cancer 34, 585 - 612 (1977)
Part II, Analysis and examples, British Journal of Cancer 35, 1 - 39 (1977)

- ROZENCWEIG, M., HEUSON, J.C.: Breast Cancer, Prognostic factors and clinical evaluation. In M.J. Staquet (Ed.) Cancer therapy: Prognostic factors and Criteria of Response, New York, Raven Press, 139 (1975)
- RIECHE, K. et al: Continuous postoperativ treatment with Cyclophosphamid in breast carcinoma - a randomized clinical studie. Arch.f.Geschw. Forsch. 40, 349 - 354 (1972)
- SALMON, S.E.: Progress in adjuvant chemotherapy in early breast cancer Ariz. Med. 32, 108 - 109 (1975)
- SCHABEL, F.M.: Animal models or predictive systems in Cancer chemotherapy: fundamental concepts and recent advances, Chicago, Year Book Medical Publishers Inc. (1957)
- SCHABEL, F.M.: In Concepts for systemic treatment of micrometastases, Cancer 35, 15, (1975)
- SCHEIN, P.S. WNOKUR, S.H.: Immunsuppressive and Cytotoxic Chemotherapy: long-term complications. Ann.Intern. Med. 82, 84 (1975)
- SHAPIRO, F.M., FUGMAN, R.A.: A roll for chemotherapy as an adjunct to surgery. Cancer Res. 17, 1098 - 1101 (1957)
- SIMPSON-HERREN, L. et al: Effects of surgery on the cell kinetics of residual tumor. Presented at the cell-kinetics and Chemotherapy-Meeting, Annapolis Ma. November 4 - 6 (1975), Cancer Treatment Reports 60, 1749 - 1760 (1976)
- SKARFF, R.W., TORLONI, H.: Histological typing of breast tumors in Intern. Histol. Classif. of Tumors No. 2, WHO Genf (1968)
- SKIPPER, H.E., SCHABEL, F.M. et al: Implications of biochemical, cytocinetic, pharmacologic and toxicologic relationships in the design of optimal therapeutic schedules. Cancer Chemother. Rep. 54, 431 (1970)
- STEEL, G.G.: Cell population Kinetic of human tumors In Growth Kinetics of tumors, Oxford Clarendon Press 185 - 216 (1977)

- STOLL, B.A.: Host defence in breast cancer, Heine-
mann Medical Books LTD, London (1975)
- STOLL, B.A.: Risk factors in breast cancer, Heine-
mann Medical Books LTD, London (1976)
- TORMEY, D.C.: Adriamycin (NSC-123127) in breast
cancer: An overview of studies. Cancer
Chemother. Rep. 6 : 319 (1975)
- TORMEY, D.C.: Combined Chemotherapy and Surgery in
Breast Cancer: A review. Cancer 36,
881 - 892 (1975)
- TRANUM, B. et al: Treatment of advanced breast cancer:
Update, a 3-arm prospective study.
Proceedings of the American Society of
Clinical Oncology (abstract C-133),
Washington, D.C., ASCO, April (1978)
- UGORETZ, R.J.: Cardiac effects of doxorubicin therapy
of neoplasmas, JAMA 236, 295 (1976)
- UICC (International Union against Cancer)
HAYWARD, J.L., CARBONE, P.P. HEUSON,
I.C. et al: Assessment of response to
therapy in advanced breast cancer,
Cancer 39, 1289 - 94 (1977)
- WATSON, I.V.: What does "response" in cancer chemo-
therapy really mean? Brit. med. Journ.
283, 34 - 37 (1981)
- WINNEWISSER, M.: Immunstimulierung unter zytostatischer
Therapie, Vortrag anlässlich der Sitzung
der GBK mit der European Organisation
for Research on Treatment of Cancer,
Düsseldorf (1973)

VII. Anhang

Zur Gewinnung eines Gesamtüberblicks wurde dieser Arbeit eine Studienübersicht in Form eines Faltblattes beigelegt, der Einzelheiten bezüglich Tumorstadien, durchgeführter Therapie sowie Zeitangaben zu entnehmen sind.

Graphisch dargestellt wurde die Gesamt-Beobachtungszeit ab Diagnose-Stellung als durchgezogene Linie (————), Dauer und Beginn der Chemotherapie in Form eines Balkens (————). Der Abbruch einer Linie (———•) steht für den Zeitpunkt des Versterbens während die unterbrochene Linie (- - - - -) das Überleben nach gesicherter Metastasierung darstellt.

An dieser Stelle möchte ich meinem Doktorvater

- Herrn Prof. Dr. Werner Gerteis -

für die freundliche Überlassung des Themas
herzlich danken.

Außerdem danke ich Herrn Oberarzt Dr. W. Audretsch
für den Rat und freundliche Unterstützung, die er
mir bei meiner Arbeit zuteil werden ließ.

LEBENS LAUF

Als Sohn des Arztes Dr.med. Hans Erdmann und seiner Ehefrau Anneliese, geb. Saleina, wurde ich am 23. 1. 1948 in Iserlohn geboren.

Nach vier Volksschuljahren besuchte ich das mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium in Menden/Sauerland sowie das LSH Schloß Ising am Chiemsee, das ich 1967 nach bestandener Reifeprüfung verließ.

Mein Medizinstudium begann ich in Hamburg, wo ich 1969 das Vorphysikum und 1971 das Physikum ablegte.

Das klinische Studium begann mit dem Sommersemester 1971 in Düsseldorf, wo ich auch 1974 mit dem Staatsexamen mein Studium beendete.

Nach einjähriger Medizinal-Assistentenzeit im Lukas-Krankenhaus/Neuss sowie Ableistung meines Grundwehrdienstes bin ich seit Januar 1977 im Städtischen Krankenhaus Düsseldorf-Gerresheim tätig.

STUDIEN-ÜBERSICHT

Kliniken der Landeshauptstadt Düsseldorf
Frauenklinik (FAC/AC 1975 – 1979, Mai 1982)

E - 5/82

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
45	T 2 N3	III				R	810			TM		78	
52	T 2 N3	III				x	560					76	
8	T 3 N1	III		64	x	x	800					74	65
14	T 1 N0	I			x	x	320		x		x	73	
31	T 2 N0	II			(x)		280						
41	T 2 N0	II					400	x			x	71	
37	T 3 N2	III		16		x	280		x		x	70	22
3	T 1 N0	I					800					67	
4	T 1 N0	I			x		775	x				66	
60	T 3 N0	III			x		640					66	
50	T 3 N2	III	26/47	47			415		x		x	66	47
5	T 3 N0	III		51		x	235				x	65	60
1	T 2 N0	II					750				x	65	
29	T 2 N2	III		11	x		595				x	65	19
51	T 2 N0	II					210				x	65	
21	T 3 N3	III	18			x	510	x	x	x	x	64	
40	T 3 N1	III					440	x			x	64	
22	T 2 N0	III			x	x	820	x	x		x	63	
32	T 3 N0	III					655				x	60	
38	T 3 N2	III	19			x	840		x	x	x	57	21
47	T 3 N0	III			x		840					57	
54	T 1 N0	I			x		700				x	55	
24	T 1 N0	I			x		350				x	55	
33	T 1 N0	I			x		700		x			55	
19	T 2 N0	II	19		x		420			x	x	54	22
28	T 1 N1	III	16/20	20		x	710	x		x		53	21
59	T 4 N1	III				x	700		x		x	53	
34	T 1 N0	I			x		700		x		x	53	
34	T 1 N0	I			x		560	x			x	52	
17	T 2 N0	II					490	x			x	52	
48	T 3 N0	III			x		760				x	51	
2	T 2 N0	III			x		600		x			51	
6	T 3 N0	III		23	x		700	x	x	x		51	27
30	T 1 N0	I					420		x			50	
46	T 1 N1	I					340		x		x	49	
57	T 3 N2	III	3/9	15			620	x		x	x	49	16
56	T 2 N3	III				x	490	x	x		x	48	
15	T 1 N1	II					710	x	x		x	48	
12	T 2 N2	III					390					47	
53	T 2 N0	II					720		x			46	
35	T 1 N0	I			x		550	x			x	46	
13	T 2 N0	I					640		x		x	44	
10	T 1 N1	II					420	x	x		x	44	
49	T 1 N0	I					360		x		x	44	
23	T 2 N1	II					700		x		x	44	
39	T 1 N0	I					350		x			44	
27	T 2 N1	II					500	x	x		x	44	
36	T 2 N2	III				x	240	x			x	43	
20	T 2 N0	II					480		x		x	42	
55	T 1 N2	III					360		x		x	41	
11	T 1 N1	II					420				x	41	
9	T 3 N3	III	25		x		300	x			x	41	
16	T 1 N0	I	22				300		x		x	40	24
58	T 2 N0	II					360		x		x	39	
26	T 2 N2	III					700				x	38	
25	T 2 N0	II					480		x			36	
42	T 3 N1	III					720				x	35	
43	T 2 N1	III					630				x	34	20
44	T 2 N0	II	16	16			480		x			33	
7	T 2 N0	II					200			x		30	

- 1) lfd. Nr.
- 2) TNM-Stad.
- 3) Manch.-Stad.
- 4) Lok.-Rez. n. Mon.
- 5) Fern.-Met. n. Mon.
- 6) Kastratio
- 7) Radiatio
- 8) Dosis-Adriamycin
- 9) FAC-Kombination
- 10) Proth. Versorgung
- 11) Horm.-Beh. (Tam./
- 12) Postmenopause
- 13) Beobachtungszeit
- 14) Überlebenszeit der

[illegible]

Datum	
Monat	
Jahr	

